Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: **Hans Spatz** und **Walter Trummert**, München 38, Eddastraße 1 / Verlag: **J. F. Lehmann**, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28

MÜNCHEN, 21. November 1958 **100. JAHRGANG · HEFT 47**

FORSCHUNG UND KLINIK

Funktion und Struktur

Zugleich eine Warnung vor dem „Verlust der Mitte" in der inneren Medizin

von MAX BÜRGER

Zusammenfassung: Die Innere Medizin droht in zunehmendem Maße sich in Einzelfächer aufzulösen und ihre Rolle als deren Mutter zu verlieren. Dieser drohende „Verlust der Mitte" muß überwunden werden durch die korrelative Verknüpfung der vielen Einzeltatsachen mit Hilfe von Allgemeinbetrachtungen, welche uns wieder an die Wirklichkeit des kranken Menschen heranführen. Zu diesen gehören: die Biomorphose, d. h. die während des ganzen Lebens sich wandelnde körperliche Substanz und ihre Funktionen, ferner die sexualdifferente Physiologie und Nosologie, schließlich die pathologische Physiologie als wesentliche, wissenschaftliche Grundlage der theoretischen Medizin und schließlich die Beziehungen zwischen Funktion und Struktur, welche sowohl in der Physiologie wie in der Pathologie sich auswirken. Diese Tatsache wird an Hand von Beispielen aus der Physiologie und Pathologie des Kreislaufs der Physiologie der Muskelentwicklung an der Hand, der Beziehungen zwischen Funktion und Struktur des Sehorgans und den Beziehungen zwischen Hypertrophie und Atrophie im Hinblick auch auf das Sudecksche Phänomen in teleologischer Betrachtungsweise erörtert. Infolge der funktionell mehr beanspruchten unteren Extremitäten gegenüber den oberen wurde mit Hilfe angiochemischer Untersuchungen gezeigt, daß die großen Gefäße der unteren Extremitäten frühzeitiger und ausgesprochener strukturell der Angiosklerose unterliegen als die der oberen. Die Angiosklerose macht vor den Kapillaren nicht halt, begünstigt Verdickung und Verdichtung der Kapillargrundhäutchen der unteren Extremitäten und dann die bevorzugte Ausbildung der arteriosklerotisch-diabetischen Gangrän an den funktionell mehr beanspruchten Füßen.

Summary: Internal medicine increasingly threatens to disintegrate into individual branches, thus losing its role as mother of them all. This threatened "loss of the centre" must be overcome by correlative coordination of many individual facts by means of general considerations which lead us back to the reality of the diseased person. These are: the biomorphosis, i.e. the bodily substance which is subjected to alterations throughout its life as well as its function. Further, the sex-different physiology and nosology, the pathological physiology as the essential scientific basis of theoretical medicine, and, finally, the relationship between function and structure which comes into effect in physiology as well as in pathology. This fact is discussed from a teleological view-point and with reference to Sudecks' phenomenon on the basis of the following examples: The physiology and pathology of the circulation, the physiology of the muscular development of the hand, the relationship between function and structure of the eye, and the relationship between hypertrophy and atrophy. Angiochemical investigations indicated that because the lower extremities suffer greater functional strain than the upper extremities, the large blood vessels of the lower extremities are subjected to earlier and more structural angiosclerosis than those of the upper extremities. Angiosclerosis also involves the capillaries promoting thickening and densification of their basic layer in the lower extremities, and promoting the development of arteriosclerotic gangrene in the more functionally stressed feet.

Soll die innere Medizin ihre Funktion als nährende Mutter der Heilkunde behalten, müssen wesentliche Änderungen in der Struktur unserer Ausbildungsformen des Nachwuchses Platz greifen. In vielen Kreisen des In- und Auslandes besteht die bedauerliche Tendenz, die innere Medizin in eine Reihe von Einzelfächern aufzulösen und sich damit immer weiter von der Wirklichkeit des kranken Menschen zu entfernen. *Schäfer* und *Schoen* (1) haben in den „Ärztlichen Mitteilungen" über Probleme der medizinischen Universitätsausbildung gleichfalls vor diesen Gefahren gewarnt. Auch die internistischen Hochschullehrer sind sich über die Gefahr der Desintegration der inneren Medizin einig geworden. Der Mensch ist eben mehr als die Summe seiner Organe. Er ist ein Geistwesen und wirkt vom Geiste her auf den Verlauf seiner Erkrankungen ein. Wenn wir auch noch so gut über die Funktionen der einzelnen Organe unterrichtet sind, würde die Summe der Erkenntnisse der Fachvertreter doch nicht die Erfassung der Wirklichkeit des kranken Menschen ergeben. Diese Einsicht muß schon sehr frühzeitig unseren Studenten vermittelt werden, und sie müssen, wie ich schon 1951 auf dem Wiesbadener Kongreß betont habe, vor dem Verlust der Mitte bewahrt bleiben. Unter Mitte soll das Hauptziel der inneren Medizin verstanden werden, nämlich die Grundlage für die Allgemeinausbildung des praktischen Arztes. Wir müssen bei unserem Unterricht die korrelative Verknüpfung von Einzeltatsachen anstreben und nicht zu Nurspezialisten, den „Barbaren der Gegenwart", nach *Ortega* y *Gasset* (2) herabsinken. Es gibt eine große Reihe den Einzeltatsachen der pathologischen Physiologie und Klinik übergeordneter und verbindender Gesichtspunkte, welche der Integration des Einzelfachwissens dienen. Als ersten nenne ich die Biomorphose, d. h. die während des ganzen Lebens sich wandelnde körperliche Substanz und ihrer Funktionen. Der zweite Gesichtspunkt ist der Unterschied der Geschlechter, welcher, wie ich in meinem Werke „Geschlecht und Krankheit" (3) ausführte, sich gleichfalls bis in die letzte Zelle materiell und strukturell nachweisen läßt und daher auch in seinen gesunden und krankhaften Funktionen einen verschieden gestalteten Ausdruck findet. Sowohl der Prozeß der Biomorphose oder die

Alternswandlungen, wie die sexualdifferente Nosologie, entscheiden auch über die mehr oder weniger gute Verträglichkeit und Wirksamkeit der Arzneimittel, worüber bisher präzis gemachte Beobachtungen, aus welchen gesicherte Rückschlüsse gezogen werden können, noch nicht vorliegen.

Die wichtigste Grundlage des klinischen Denkens und Unterrichts ist und bleibt die pathologische Physiologie, die wesentlich zur Integrierung der klinischen Einzeldaten beiträgt, deren Wiedereinführung als Lehrfach von allen Lehrstuhlinhabern der inneren Medizin nachdrücklich gefordert wird. Ein weiterer Gesichtspunkt, der die korrelativen Verknüpfungen von Einzeltatsachen aus Physiologie und Pathologie repräsentiert, sind die Beziehungen zwischen Funktion und Struktur. Hier liegt ein Kernproblem der Physiologie und Pathologie vor, über dessen teleologische Bedeutung sehr unterschiedliche Meinungen ausgesprochen werden.

Unter Teleologie versteht *Christian Wolff* den Teil der „Naturphilosophie", der die „Endzwecke der Dinge" darlegt. Manche modernen Pathologen distanzieren sich von dem teleologischen Gedanken auf dem Gebiet der Krankheitslehre. *Kant* meint, daß sich die Organismen zwar der Betrachtung als ob sie zweckmäßig eingerichtet seien und ihre Entwicklung durch Endzwecke bestimmt sei, nicht widersetzen; daß aber die Richtigkeit dieser menschlichen Deutung aus den Erscheinungen selbst nicht zu beweisen sei, da die organische Natur „nichts Analogisches mit irgendeiner Kausalität hat, die wir kennen". Die Teleologie ist also eine Betrachtungsweise, die uns das Geschehen in der Natur anschaulich und verständlich macht.

Wenn eine Wunde sich wieder schließt und überhäutet, wenn eine Niere nach Entfernung der zweiten sich vergrößert und die Funktion der entfernten mit übernimmt, wenn ein gebrochener Knochen unter Kallusbildung heilt, so lehrt die teleologische Betrachtungsweise, daß dies „zweckmäßige" Vorgänge seien. Wichtige Beziehungen zwischen Funktion und Struktur lassen sich, wie schon erwähnt, am Beispiel des Knochenbruchs aufzeigen. Hier werden große Mengen eines anfänglich weichen und formlosen Gewebes gleich einer strukturlosen Kittmasse an die Stelle der Fraktur herangeschafft. Allmählich entsteht daraus Knochengewebe, zunächst im Überschuß und noch ohne regelrechte Ordnung, ganz langsam wird dann das Überflüssige weggeräumt, bis nur noch diejenigen Knochenbälkchen übrigbleiben, die bei der Neuentstehung der Bruchenden die Träger der veränderten Belastung sind. Sie sind es auch im Sinne der Erhaltung des Ganzen.

Büchner (4) meint in einer Betrachtung über den Menschen in der Ordnung des Lebendigen: „Wir müssen nüchtern bleiben und feststellen, daß diese Regulationen sich mit einer Art von Blindheit als eine in der Eigenart des Organismus gegebene Notwendigkeit einstellen. Sie haben durchaus den Charakter der Goetheschen Anangke."

Der Pathologe *Nordmann* (5) hat in einem Vortrag in Bad Nauheim über die Lebenswandlungen der Kapillaren den Satz geprägt: „Die Funktion bestimmt den Aufbau der Wand", also die Struktur des Kapillarbaus. *Nordmann* meint, daß der Aufbau der Arterien und Venen der neuen Strombahn in einem jeden Granulationsgewebe über die Struktur einer Kapillare geht.

Wenn wir unter den Gesichtspunkten einer teleologischen Betrachtung die Beziehung zwischen Funktion und Struktur erörtern, begegnen wir auf Schritt und Tritt dem Gedanken einer naturgewollten Gesetzmäßigkeit. Dieser Satz gilt bis in die feinsten mit dem Elektronenmikroskop uns zugänglichen Strukturen. Das Bestreben der modernen Biochemie geht dahin, die rein äußerlichen Kennzeichen, z. B. der Viren auf gemeinsame Prinzipien ihrer Struktur zurückzuführen. Wir wissen z. B. vor allem durch *Schramm* (5a), daß alle Viren Nukleinsäuren enthalten, ein Merkmal, welches sie mit den selbstvermehrungsfähigen Zellelementen gemeinsam besitzen. Dem Autor gelang die Darstellung biologisch wirksamer Ribonukleinsäuren, wodurch es möglich wurde, Zusammenhänge zwischen Struktur und biologischer Funktion aufzuklären.

Da der Mensch ein Geistwesen ist, wird es verständlich, daß auch seelische Vorgänge sich den gesetzmäßigen Beziehungen zwischen Funktion und Struktur fügen. So konnten wir wahrscheinlich machen, daß der Blutdruck über den Weg der Schilddrüse nach seelischen Erregungen gesteigert wird und so zur essentiellen Hypertonie führen kann. So wirkt auch die Willenskraft beim Sport über den Weg der gesteigerten Funktion zur Strukturveränderung des Herzens: Das Herz wird groß, schlägt langsamer und arbeitet ökonomischer (*Bürger* und *Möbius*) (6).

Häufige Druckreize führen zur Schwielenbildung (z. B. Schwielen an der Hand, Hühneraugen am Fuß, Melkerschwielen am Daumen [7]).

Du Bois-Reymond (8) ist geneigt, jede Form der Schwielenbildung ebenso wie die des Reitknochens als Ausdruck der Gewebsübung zu deuten. Jedenfalls können sie auch als Ausdruck der Beziehungen zwischen Funktion und Struktur gedeutet werden. Eine gutartige Darmstenose führt zur Hypertrophie der oberhalb liegenden Darmmuskulatur. Ein großer Teil dieser Vorgänge erscheint sinnvoll im Interesse der Erhaltung des Ganzen, ein anderer Teil schießt über das Ziel hinaus und schadet dem Organismus.

So ist jedem Arzt bekannt, daß die akute Virusgrippe über den Weg des entzündlichen Lungenödems bei jungen Menschen in wenigen Stunden zum Tode führen kann, während bei alten Menschen infolge des trägeren Ablaufs aller entzündlichen Vorgänge die Viruspneumonie überstanden wird. Solche Erfahrungen sind in der großen Grippeepidemie 1918 vielerorts gemacht worden. Man kann also bei den sogenannten zweckmäßigen Vorgängen nicht schlechthin von einer Heilungstendenz sprechen. Das Leben bleibt auch in seiner Beziehung zwischen Funktion und Struktur eigengesetzlich, eigenwillig und damit in seiner Vielfalt letzten Endes unbegreiflich und unerforschlich.

Den Beziehungen zwischen Funktion und Struktur begegnen wir auf allen Gebieten der Physiologie wie der pathologischen Physiologie. So wissen wir, daß die Verdichtungs- und Sklerosierungsprozesse der Linse zu ihrem funktionellen Wandel mit der Folge der Entwicklung der Alterssichtigkeit führt.

Die Abnahme des Hörvermögens wird mit der Verringerung der Zahl der Ganglienzellen in der Schneckenspindel in Zusammenhang gebracht. Diese Ganglienzellen werden durch Bindegewebe ersetzt (*Fleischer* [9]).

Am bekanntesten sind die Beziehungen zwischen Übung und Ausbildung der Muskulatur. *Du Bois-Reymond* (10) hat sogar Gründe für die phylogenetische Verwertung der Übung beigebracht und meint, daß die Gesamtheit der Lebewesen gleich dem einzelnen auf dem Wege über die Übung zur Selbstvervollkommnungsmaschine geworden sei.

Daß zwischen Übung, Funktion und Struktur Beziehungen bestehen, lehrt folgende Tabelle 1 der relativen Herzgewichte bei domestizierten und wildlebenden Tieren.

Tabelle 1. **Relative Herzgewichte**

ausgedrückt in ‰ des Körpergewichtes, d. h. je Kilogramm Körpergewicht.

	‰ od. g		‰ od. g
Stallkaninchen	2,4	Wildkaninchen 2,8—Hase	7,7
Hausente	7,0	Wildente	11,2
Droschkenpferd	6,0	Rennpferd	11,5
Haushund	5,0	Windhund	11,0
Schäferhunde	7,1	Schäferhunde, trainiert	9,2
Mensch, untrainiert	4—5	Mensch, trainiert	6—7
schwimmende Ratten (untrainiert)	4,80	Ratten nach Training	6,52

Daß es möglich ist, durch ständige Übung und Training, also durch gerichtete Funktionen, die Struktur des menschlichen Herzens zu ändern, zeigt vor allem das sogenannte Sport-

herz. Es ist gekennzeichnet durch die allmählich zunehmende, zweifellos über die allgemeine Muskelerstarkung hinausgehende, echte Herzhypertrophie und im Zusammenhang damit die Verlängerung des Gesamtherzens bei fehlender oder wenigstens zurücktretender Verbreiterung. Die sportliche Hypertrophie betrifft die einzelnen Herzabschnitte ungleich und je nach der Sportart bald mehr das linke, bald mehr das rechte (*Kirch* [11]). Auch bei Tieren (Ratten) kann man im Schwimmtraining eine solche Herzhypertrophie erzwingen. Sie geht mit einer Vergrößerung, resp. Verlängerung des Gesamtherzens einher, auch dabei hat die rechte Herzhälfte das Übergewicht. Als Beispiel möge folgender Versuch mit 56 Trainingstagen dienen:

$$\frac{\text{Herzrohgewicht } (\times 1000)}{\text{Körpergewicht}} = 6{,}52$$

gegenüber einem normalen Mittelwert von 4,80 (*Kirch* und *Nürmberger* [12]). Die Größe des Herzens, wie sie klinisch und röntgenologisch feststellbar ist, ist im wesentlichen Ausdruck seines Füllungszustandes, wie wir in den „Funktionellen Engpässen des Kreislaufs" (13) ausgeführt haben: Unter Preßdruck läuft das Herz „leer" und wird daher klein. In der postpressorischen Phase aber wird es größer als vor der Pressung durch den Einstrom des vor dem Herzen zurückgestauten Blutes. Hier hat also die Funktion der Pressung auf Form und Größe des Herzens entscheidend eingewirkt. Es ist aber bekannt, daß es bei erhöhten Widerständen im Kreislauf zu echten Hypertrophien der einzelnen Herzabschnitte kommt. Auch hier ergeben sich wichtige Zusammenhänge zwischen Funktion und Struktur. Bei den meisten Hochdruckformen ist der elastische Widerstand des Windkessels erhöht, und wir wissen, daß die Herzhypertrophie ein regelmäßiger Befund aller mit chronischen Blutdrucksteigerungen verbundenen Kreislaufleiden ist. Wir wissen, daß diese Herzhypertrophie infolge chronischer Mehrbelastung nicht durch Vermehrung der Fasern, sondern durch Verdickung der Einzelfaser zustande kommt. Der Querschnitt der Faser wird also vergrößert und damit bei Überschreitung eines kritischen Grenzwerts ihre Ernährung erschwert. Vom klinischen Standpunkt aus müßte also eine Hypertrophie des Herzens eine noch ungefährliche Phase durchlaufen, die schließlich in eine gefährliche ausmündet. Das kritische Herzgewicht des Menschen liegt bei 500 g.

Goetz und *Meyer* (14) haben auf den hohen Blutdruck der Giraffen hingewiesen, der bei erregten Tieren bis 360/257 mm Hg betragen kann. Diesem hohen physiologischen Blutdruck entsprechend zeigt die Wand der Aorta eine wesentlich größere Dicke als die von Mensch und Rind. Zu arteriosklerotischen Veränderungen kommt es trotz des hohen Drucks bei der Giraffe nicht.

Bei halbseitigen Lähmungen kommt es zu seitendifferenten Blutdruckwerten, wie *ich* und meine Mitarbeiter *Heinrich* und *Hauss* (15) festgestellt haben. Diese Seitendifferenz wirkt sich auch in der Struktur der Gefäße aus. Besonders eindrucksvoll beleuchtet ein von *F. Marchand* (16) mitgeteilter Fall den Zusammenhang von Funktion und Struktur des arteriellen Gefäßsystems.

Eine mit 35 Jahren ad exitum gekommene junge Frau, die im Alter von zwei Jahren eine Poliomyelitis mit nachfolgender linksseitiger Beinlähmung durchmachte, ließ in der Arteria femoralis des stark beanspruchten rechten Beins erhebliche arteriosklerotische Veränderungen erkennen, während die Gefäße der gelähmten Extremität völlig normale altersgemäße Verhältnisse aufwiesen.

Mörl (17) berichtet über eine Beobachtung von einem arteriovenösen Aneurysma der linken Kniekehle bei einem 27j. Patienten nach Granatsplitterverletzung folgendes: Da durch die Palpation nicht zu entscheiden war, ob das daumendick tastbare Femoralgefäß die enorm erweiterte Arterie oder etwa die dilatierte und pulsierende Vene ist, wurden zur Vornahme der Arteriographie die Gefäße freigelegt. Die V. femoralis war stark erweitert und ihre Wand verdickt und derb; die Arterie stellte sich reichlich daumendick dar, hatte eine hauchdünne Wand (dünner als die der Vene!) und pulsierte kräftig. Hier war es also durch Änderung der Funktionen zu einer vollständigen Umwandlung von Struktur sowohl der Arterien- wie auch der Venenwand gekommen.

Infolge des Rückströmens des ausgeworfenen Blutes bei Aorteninsuffizienz können sich als Ausdruck fehlerhafter Funktionen klappenartige Verdickungen des Endokards an der Kammerscheidewand bilden (siehe Abb. 1).



Abb. 1: Mit Verkalkung und Verwachsungen sowie Schrumpfung der Klappen ausgeheilte Endokarditis der Aortenklappen. Durch ihre Insuffizienz sind infolge des Rückströmens des ausgeworfenen Blutes klappenartige Verdickungen des Endokards auf der Kammerscheidewand entstanden. Der Abgang der rechten Koronararterie erscheint infolge der Verkürzung der zugehörigen Aortenklappe zu hoch. Als Nebenbefund ein falscher Sehnenfaden vom Septum zum benachbarten Papillarmuskel der Mitralis. 50j. Mann.

Seit über 100 Jahren wissen wir dank der Bemühungen von *Eduard Weber* (18), daß die Muskulatur der rechten Körperseite schwerer wiegt als die der linken. Bereits in unserer Monographie „Die Hand des Kranken" (19) haben wir auf Seitendifferenzen des Handvolumens hingewiesen. Das Volumen der Gebrauchshand ist bei etwa 80% der Untersuchten größer als das Volumen der anderen Hand. Diese Seitendifferenzen im Handvolumen sind sicher auf den einseitigen und bevorzugten Gebrauch einer Hand zurückzuführen, was wiederum ein Hinweis auf die Beziehungen zwischen Funktion und Struktur ist. Da im allgemeinen der Mann eine wesentlich schwerere körperliche Arbeit zu leisten hat, bilden sich bei ihm die Volumendifferenzen stärker und häufiger aus als bei der Frau. Diese Tatsache der Abhängigkeit des Handvolumens von Größe, Alter und Geschlecht wird durch folgende Tabelle 2 belegt, während die Tabelle 3 die Seitendifferenzen im Handvolumen demonstriert.

Tabelle 2

Abhängigkeit des Handvolumens von Größe, Alter und Geschlecht

Alter in Jahren	Zahl d. Unters.	Männer		Quotient Handvolum. in cm³ / Körpergröße in cm	Frauen		Quotient Handvol. in cm³ / Körpergröße in cm
		Körpergröße in cm	Handvolum. in ccm		Körpergröße in cm	Handvolum. in ccm	
16—19	242	172	382	2,22	160	279	1,75
20—29	161	175	438	2,50	161	295	1,83
30—39	126	174	477	2,74	161	309	1,92
40—49	114	172	476	2,77	161	327	2,03
50—59	103	172	452	2,63	160	339	2,12
60—69	107	169	418	2,47	161	331	2,05
70—79	79	168	411	2,45	160	321	2,01
80—89	59	169	414	2,45	159	312	1,96

Diese Ergebnisse der handvolumetrischen Messungen zeigen, daß die Funktion entscheidende Impulse für Wachstum, Regeneration und Strukturbildung abgibt. In sorgfältigen Messungen wurde die Geschwindigkeit des Wachstums der Fingernägel festgestellt (20) und gefunden, daß ausnahmslos die stärkere Beanspruchung der rechten Hand ein beschleunigtes Nagelwachstum zeigte und daß mit zunehmendem Alter die Geschwindigkeit des Nagelwachstums abnimmt.

Tabelle 3

Seitendifferenzen im Handvolumen
Handvolumen und Händigkeit (991 Messungen)

Gebrauchshand	Proz. Verteilung d. Händigkeit	Rechte Hand größer als linke		Rechte Hand kleiner als linke		Beide Hände gleich bei % d. Untersuchten
		bei % d. Untersuchten	um ccm i. Mittel	bei % d. Untersuchten	um ccm i. Mittel	
rechts ♂	81,7	70,2	17	8,7	9	21,1
rechts ♀	77,6	57,8	10	8,0	7	34,2
links ♂	11,3	7,9	9	57,5	6	34,6
links ♀	11,8	26,2	4	48,0	4	25,8
rechts und links ♂	7,0	28,2	12	29,3	7	42,5
rechts und links ♀	10,6	34,5	5	18,2	4	47,3

Meinen Mitarbeiter *Hevelke* (20) habe ich gebeten, unter dem Gesichtspunkt ihrer funktionellen Beanspruchung die arteriellen Gefäße der oberen und unteren Extremitäten und die der beiden Körperhälften miteinander zu vergleichen. Dabei zeigte sich, daß im Laufe des Lebens die mehr beanspruchten Arterien der unteren Extremitäten gegenüber gleichlangen Strecken der oberen Extremitäten an Masse und Gewicht mehr zunehmen und ihre Alterung in den funtionell mehr beanspruchten Beingefäßen schneller vor sich geht als in den Armgefäßen. Auch die funktionelle Mehrbeanspruchung der arteriellen Gefäße der rechten Körperhälfte führt zu einer rascheren Alterung als die der linken, wie die nachfolgende Tab. 4 erkennen läßt. Es ist also auch durch diese angiochemischen Studien (Tab. 4, 4a) *Hevelkes* (21) dargetan, daß die Funktion sowohl die histologische als auch die chemische Struktur der arteriellen Strombahn in meßbarer und analysierbarer Weise umprägt.

Tab. 4

Das Altern der Gefäße in bezug auf Funktion und Struktur
Funktionsabhängige Gefäßveränderung

Alter	Cholesterin in mg % in der Feuchtsubstanz		Differenz	Kalzium in mg % in der Feuchtsubstanz		Differenz
	Arm	Bein		Arm	Bein	
0—20	186	200	14	215	217	2
20—40	236	287	51	342	352	10
40—60	276	333	57	358	521	163
60—80	298	564	266	415	1523	1110

Alter	Ascherückstand in g % in der Feuchtsubstanz		Differenz	Gewicht in g in der Feuchtsubstanz		Differenz
	Arm	Bein		Arm	Bein	
0—20	0,519	0,696	0,176	0,457	0,798	0,340
20—40	0,716	0,724	0,007	0,589	1,105	0,516
40—60	0,874	1,205	0,330	0,741	1,717	0,975
60—80	0,899	3,241	2,341	1,068	2,453	1,384

Tab. 4a

Altersabhängige Unterschiede zwischen rechter und linker Art. brachialis in bezug auf Gewicht, Ascherückstand, Cholesterin- und Kalziumgehalt

Alter	Cholesterin in mg % in der Feuchtsubstanz		Differenz	Kalzium in mg % in der Feuchtsubstanz		Differenz
	Rechts	Links		Rechts	Links	
0—40	217	192	25	309	308	1
41—80	267	232	35	392	375	17

Alter	Ascherückstand in g % in der Feuchtsubstanz		Differenz	Gewicht in g in der Feuchtsubstanz		Differenz
	Rechts	Links		Rechts	Links	
0—40	0,754	0,674	0,080	0,577	0,577	0,000
41—80	1,146	0,851	0,295	0,983	0,887	0,095

Dieses allgemeine Gesetz der Hypertrophie nach Mehrbeanspruchung zeigt sich auch nach Resektion eines paarigen Organs. Nach einseitiger Nephrektomie hypertrophiert die verbleibende Niere um so stärker, je eiweißreicher die Ernährung ist (*Allen* und *Mann* [22]). Auch nach Resektion der einen Hälfte der Schilddrüse vergrößert sich die zurückbleibenden Hälfte nicht selten über das Maß der entfernten.

Weitere wichtige Beziehungen zwischen Funktion und Strukturbildung haben *Held* (23) und *Hydén* (24) am Auge nachgewiesen (Tab. 5).

Tab. 5

Funktion und Struktur

Einfluß adäquater Erregung auf die chemische Zusammensetzung der Ganglienzellen der Retina während der ersten Zeit der postnatalen Entwicklung

Gewichte in 10^{-9}mg/μ^3.

	10 Wochen bei normalem **Tageslicht** lebende Kaninchen	In Dunkelheit geborene und 10 Wochen in **Dunkelheit** lebende Kaninchen	In **Dunkelheit** geborene 10 Wochen in Dunkelheit, anschließend 3 Wochen bei Tageslicht lebendeKaninchen	11 Tage bei normalem **Tageslicht** lebende Kaninchen
Mittelwert = (M)	Gesamttrockengewicht			
	0,78	0,16	0,58	0,42
Mittelwert = (M)	Pentosenukleoproteidfraktion			
	0,47	0,00	0,22	0,21
Mittelwert = (M)	Eiweiß-Fraktion			
	0,31	0,16	0,36	0,22

(nach *Hydén*)

Held (25) hat bei Neugeborenen oder weniger als drei Tage alten Tieren auf der einen Seite die Lidspalte geöffnet und die Tiere dem Tageslicht ausgesetzt. Die Belichtungszeit schwankt von 50 bis 60 Stunden, das Alter der Tiere zwischen vier und neun Tagen. Er fand, daß die zentralen Leitungsabschnitte der belichteten Sehnerven markreifer sowohl an Intensität wie auch an Masse des Nervenmarks waren als die peripheren und daß in der Markreife Unterschiede zwischen linkem und rechtem Sehnerven entstanden waren.

Unter den gleichen Vorstellungen, wie sie *Held* entwickelte, hat sich *Holger Hydén* (26) gefragt: „Welchen Einfluß hat der Zeitpunkt, an dem die adäquate Stimulation die Nervenzelle trifft, auf die chemische Zusammensetzung und damit auf die Funktion des Neurons." Er untersuchte die Ganglienzellen der Retina von Kaninchen, die sich von der Geburt an während der ersten zehn Wochen in völliger Dunkelheit entwickelt haben. Die Tab. 2 zeigt den Unterschied in der Gesamtmasse und in der Menge der Pentosenukleoproteide in den Zellen dieser Tiere im Vergleich mit Kontrolltieren. Die Zellmasse der im Dunkeln geborenen Tiere beträgt nur ein Sechstel der Masse, welche man in den Ganglien der Kontrolltiere findet, und die Pentosenukleoproteide können nicht nachgewiesen werden. Die Zelle im Mikrokardiogramm macht den Eindruck einer leeren Schale. Auch diese überzeugenden Versuche von *Holger Hydén* machen die Beziehungen zwischen Funktion und Struktur deutlich. „Für die Funktion der Sehbahn sowohl im peripheren Teil als auch für die komplizierte Arbeit der Gehirnzentren ist die adäquate Stimulation während der ersten Lebensperiode von ausschlaggebender Bedeutung." *(Hydén.)*

Nach *Kuhn* (27) kann bei Höhlenfischen (Anoptichthys jordani) ein bereits vollständig angelegtes Auge infolge Inaktivitätsatrophie vollkommen wieder verschwinden (s. Abb. 2).

Wie die Hypertrophie nach vermehrter funktioneller Beanspruchung, so kann die Atrophie für das Gegenteil, nämlich als wesentlicher Ausdruck für die wichtigen Beziehungen zwischen Funktion und Struktur gelten. Wird die Brustdrüse nicht mehr durch Saugen, das Euter nicht mehr durch Melken in Übung gehalten, so versiegen die beiden und atrophieren. Mein Mitarbeiter *Feudell* (27) hat auf trophische und vasomotorische Störungen bei kapsulären Hemiplegien hingewiesen, die zur Sudeckschen Atrophie führen. Das gleiche fand er als Folge der Poliomyelitis, wobei die trophischen Knochenstörungen auch auf die proximalen Abschnitte des Extremitätenskeletts übergriffen (28). Er weist auf die schon vor 50 Jahren gemachten Beobachtungen *Nonnes* (29) hin, daß zunächst die Knochenveränderungen dem Grade der Muskel-

Regressive Biomorphose bei Anoptichthys jordani (nach Kühn)



3,5 Tage nach der Geburt. Retina und Pigmentepithel gut entwickelt, zentrale Degeneration in der Linse



10 Tage nach der Geburt. Hornhaut bereits etwas verdickt, Linse klein, das Ligamentum annulare füllt die vordere Augenkammer aus



28 Tage nach der Geburt. Die dicke Kornea wird von Konjunktivalfalten überwachsen. Pupille und Linse sehr klein. Retina noch normal



15 Mon. nach der Geburt. Völlige Rückbildung des Auges, an dem Einzelheiten nicht mehr erkennbar sind

Abb. 2

atrophien weitgehend entsprechen. Weitere reflektorische, sympathische Dystrophien hat der amerikanische Rheumatologe *Steinbrocker* (30) als „Schulter-Hand-Syndrom" beschrieben. Dasselbe soll sich nach Myokardinfarkt, Koronarsklerose, Lungenembolie, Halswirbelerkrankung und Hirntumoren einstellen und steht sicher mit der Sudeckschen Atrophie in Beziehung (*Feudell* und *Höhne* [28]). Diese wenigen Beispiele mögen genügen, um zu zeigen, daß die Störung der Funktion zur Störung der Struktur führt. Im großen gesehen zeigen die Beziehungen zwischen Funktion und Struktur Vorgänge auf, die sich im Sinne der Erhaltung des Ganzen deuten lassen, also „zweckmäßig" sind. Diese teleologische Betrachtungsweise der Naturvorgänge, als ob sie zweckmäßig eingerichtet seien, ist natürlich keine Erklärung, sondern deutet letzten Endes auf die Entelechie des Lebendigen hin. Die Teleologie kann also nicht erklären, sondern darf nur als Anschauungsform des Lebens gelten.

Die Frage, ob die oben angeführten Beispiele für die Beziehungen zwischen „Funktion und Struktur" sich überall einer teleologischen Betrachtungsweise fügen, kann nicht uneingeschränkt bejaht werden. Wir sahen, daß eine übermäßige entzündliche Kapillarreaktion bei der Virusgrippe der Jugendlichen zu einem tödlichen Ausgang dieser Krankheit führen kann, während die Alten überleben. Wir sind überzeugt, daß die Antwort auf die steigenden Widerstände im peripheren Strömungsgebiet nicht nur zu einer u. U. gefährlichen Hypertrophie des Herzmuskels, sondern auch zu einer gesteigerten und beschleunigten Physiosklerose der Verteilergefäße Anlaß gibt. Diese **Physiosklerose** macht nach unseren auf klinischen Beobachtungen sich stützenden Erfahrungen vor den Kapillaren des Endstromgebietes nicht halt. Sie führt dort zu einer Verdickung und Verdichtung des Grundhäutchens der feinsten Haargefäße, wodurch die Ernährung der Gewebe gefährdet wird. Ebenso wie die funktionell mehr beanspruchten Verteilergefäße der unteren Extremitäten gegenüber denen der oberen werden auch die Kapillargefäße der unteren Extremitäten einem beschleunigten Verdichtungsprozeß unterliegen gegenüber denen der oberen. Hierin sehen wir die Ursache für die fast ausschließliche arteriosklerotische und diabetische Gangrän der unteren Extremitäten, die an der oberen Extremität in dieser Form kaum beobachtet werden. Dies haben mich über zwei Dezennien durchgeführte Studien über diabetische Gangrän und ihre Behandlung gelehrt (*Bürger*) (32).

Die hier gemachten Ausführungen über Funktion und Struktur mögen als Beispiel für die korrelative Verknüpfung von Einzeltatsachen und damit der Erfassung der Wirklichkeit des kranken Menschen dienen. Das Gebiet der inneren Medizin verlangt nach solcher Integration.

Es vergrößert sich täglich und kann nur durch Integration der Einzeltatsachen dem Lernenden verständlich gemacht werden und so zu einer Vertiefung des Gesamtwissens in der wissenschaftlichen Heilkunde führen. Soll das gelingen, so ist eine weitgehende Vermehrung des ärztlichen Lehrpersonals dringendes Gebot der Stunde.

Schrifttum: (1) Schäfer, H. und Schoen, R.: Probleme der Medizinischen Universitätsausbildung, Ärztl. Mitt. (Köln) (1954), H. 20/21. — (2) Ortega y Gasset, J.: Der Aufstand der Massen. Deutsche Übersetzg. von H. Weyl, Dtsch. Verlagsanstalt, Stuttgart (1950). — (3) Bürger, M.: Geschlecht und Krankheit, Lehmann, München (1958). — (1) Büchner, Franz: Der Mensch in der Ordnung des Lebendigen, H. Speyer, Dtsch. Ges. f. Kreisl.forsch. Bad Nauheim, 11.—13. 4. (1958). — (5a) Schramm, G.: 100. Tagg. Ges. Dtsch. Natur. — (6) Bürger, M. u. Möbius: Klin. Wschr., 13 (1934), S. 1349. — (7) Bürger, M. u. Knobloch, H.: Die Hand des Kranken, Lehmann, München (1954), S. 336. — (8) Emil Du Bois-Reymond: Reden, „Über die Übung", Veit & Co., Leipzig (1912), S. 125. — (9) Fleischer: Z. Altersforsch., 10 (1956), S. 70. — (10) Emil Du Bois-Reymond: Reden, „Über die Übung", Veit & Co., Leipzig (1912). S. 125. — (11) Kirch, E.: Anatomische Grundlagen des Sportherzens, Verhdlg. d. Deutsch. Ges. f. inn. Med. 47. Kongr., Wiesbaden (1935), S. 73. — (12) Kirch, E. u. Nürnberger, W.: Arch. Kreisl.forsch., 4 (1939), H. 1—6. — (13) Bürger, M. u. Michel, D.: Funktionelle Engpässe des Kreislaufs, Lehmann, München (1957). — (14) Goetz u Meyer, Z. Kreisl.forsch., 47 (1958), S. 338. — (15) Bürger, M.: Pathol. Physiologie, 6. Aufl. Thieme, Leipzig, 1958. — (15a) Heinrich, A.: Dtsch. Arch. klin. Med., 186 (1940); Hauß, W.: Z. exper. Med., 109 (1941), S. 1 u. 406. — (16) Marchand, F.: Verh. 21. Kongr. inn. Med. (1904), 23 u. 50 — (17) Mörl: Zbl. Chir., 72 (1947), 10, S. 1044. — (18) Weber, E.: Berichte der Verhdlg. der Kgl. Sächs. Gesell. d. Wissenschaften zu Leipzig, Mathemat.-physische Klasse (1849), S. 83. — (19) Bürger, M. u. Knobloch, H.: Die Hand des Kranken, Lehmann, München (1954). — (20) Hevelke, G.: Z. Altersforsch., 8 (1955), 3, S. 219; derselbe: Med. Habilitationsschrift, Leipzig (1956). — (21) Hevelke, G.: Zchr. Altersforsch., 8, H. 3, S. 219 (1955). — (22) Allen u. Mann: Arch. Path. (Chicago), 19 (1935). — (23) Held, H.: Arch. Anat. Entwicklungsgesch. (1896), S. 222. — (24) Hyden, H.: Die Chemie u. d. Stoffwechsel d. Nervengewebes, 3. Kolloqunum d. Ges. f. Physiolog.-Chem. 26/27. 4. 1952 i. Mosbach, Baden, Springer (1952). — (25) Held, H.: Arch. Anat. Entwicklungsgesch. (1896), S. 222. — (26) Hyden, H.: Die Chemie u. d. Stoffwechsel d. Nervengewebes, 3. Kolloquium d. Ges. f. Physiolog. Chem. 26/27. 4. 1952 i. Mosbach (Baden), Springer (1952). — (27) Kuhn: Experientia, 10 (1954), S. 385. — (28) Feudell, P. u. Fischer, W.: Dtsch. Arch. klin. Med., 203 (1956), S. 117. — (29) Feudell, P. u. Höhne, H.: Kongreßbericht d. 1. Tagg. d. Med.-Wiss. Ges. f. Röntgenolog. d. DDR v. 24.—26. 3. 1958 in Leipzig. — (30) und (31): Siehe Feudell, P. u. Höhne, H. — (32) Bürger, M.: Angiopathia diabetica und konservative Behandlung des Zuckerbrandes, Thieme, Stuttgart (1954).

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. Dr. h. c. Max Bürger, Leipzig C 1, Johannisallee 32.

DK 612.017.2

Aus dem Institut für experimentelle Pathologie der Farbenfabriken „Bayer", Wuppertal-Elberfeld (Leiter: Prof. Dr. med. G. *Domagk*)

Beobachtungen über die Beeinflußbarkeit von Alterserscheinungen bei Versuchstieren

durch perorale Verabreichung von Verbindungen des 2-(p-Aminobenzolsulfonamido)-pyrimidins

von CH. HACKMANN

Zusammenfassung: Die länger dauernde orale Verabreichung von Verbindungen des 2-(p-Aminobenzolsulfonamido)-pyrimidins übte bei Versuchstieren einen deutlichen Einfluß auf das Körpergewicht, das Haarkleid und die Lebensdauer aus. Wenn diese Substanzen, beispielsweise Methyldebenal oder Debenal*), den im Wachstumsalter stehenden Tieren in kleinen Dosen gegeben wurden, traten auffallende Besserungen des Allgemeinzustandes, Zunahme des Körpergewichtes und eine sehr deutliche Verbesserung des Haarkleides gegenüber den Kontrolltieren ein. Diese Wirkungen waren jedoch nicht auf Tiere im Wachstumsalter beschränkt. Der Effekt zeigte sich auch bei alten Individuen, die bereits erhebliche Anzeichen von Senilität erkennen ließen, sofern die zum Erfolg notwendige Fütterungszeit von mehreren Monaten erreicht wurde. Bei alten Tieren mit lückenhaftem Fell und ausgedehnten kahlen Stellen bildete sich regelmäßig neue Behaarung. Das Körpergewicht nahm gelegentlich auch bei alten Tieren noch zu, jedoch nicht in allen Fällen. Bei Mäusen wurde vereinzelt auch die Aufhellung bestehender Linsentrübungen beobachtet. Der Gesamtzustand und das Verhalten der Tiere wurden günstig beeinflußt. Der Wirkungsmechanismus wird diskutiert.

Summary: Long termed oral administration of compounds of the 2-(p-aminobenzolesulphanamido)-pyrimidin in animals exerted a clear influence on length of life, their body weight, and improved their fur. When substances such as methyldebenal or debenal were given to these animals during the period of development, a striking improvement of the general condition, increase of body weight, and a very clear improvement of the coat was noted compared with the control animals. Provided that the required feeding period of several months was completed, these effects were not only limited to growing animals but were also evident in older ones showing symptoms of senility. Old animals with defective fur and extensive bald patches regularly developed a new coat. Occasionally, in old animals, the body weight also increased though not in all cases. Several mice showed a clarification of a manifest opacity of the lens. The general condition and behaviour of the animals were favourably influenced. The mode of action is discussed.

Seit einer Reihe von Jahren werden in unseren Laboratorien **langfristige Fütterungsversuche an Ratten und Mäusen** durchgeführt, die dem Zwecke dienen, chemische Präparate auf kanzerogene Aktivität zu prüfen.

Die Ratten werden im Alter von 8 bis 10 Wochen mit einem Körpergewicht von 120 bis 150 g in Versuch genommen und bis zu ihrem „natürlichen" Lebensende beobachtet. In den meisten Fällen verwenden wir für diesen Zweck Tiere aus Inzuchtstämmen, die in unseren Laboratorien gehalten werden, und zwar:

Ratten: Stamm „Wistar"
Stamm BD III*)
Mäuse: Stamm Little dilute brown
Stamm „SW"
Stamm „grau".

Die Haltung und das Grundfutter der Tiere ist völlig einheitlich, sie erhalten eine Standardkost der folgenden Zusammensetzung:

1225 g	Weizenmehl
150 g	Sesamöl
100 g	Rohrzucker
100 g	Malzextrakt
50 g	Magermilchpulver
35 g	Salzgemisch
10 g	Lebertran
330 g	Wasser
Sa. 2000 g	

Aus diesen Bestandteilen wird ein Teig maschinell geknetet, welchem die chemischen Präparate in einer Dosis von 0,5 bis 2 g pro kg oder weniger, je nach der ermittelten Verträglichkeit, zugesetzt werden. Entsprechend der Löslichkeit werden die Präparate in dem zuzusetzenden Öl oder Wasser gelöst. Außerdem erhalten die Tiere Trinkwasser nach Belieben sowie als Grünfutter Haferjungpflanzen. Die Kontrolltiere erhalten die Standarddiät ohne Zusätze. Die Tiere nehmen das Futter gerne auf und gedeihen gut.

Das Futter wird in Form von 15 g schweren Stückchen verabreicht und die Zahl der Stücke pro Tiere registriert, so daß die verabreichte Dosis mit hinreichender Genauigkeit ermittelt werden kann. Verluste durch Abbröckeln und Zerstreuen sind wegen der guten Konsistenz der Futtermasse offensichtlich sehr gering. Ratten erreichen unter den Bedingungen unseres Laboratoriums ein Alter von 2 bis 2½ Jahren, die Mäuse allenfalls von 1½ bis 2 Jahren. Es kommt nur in Ausnahmefällen vor, daß Tiere ein wesentlich höheres Lebensalter erreichen. Sowohl Ratten wie Mäuse weisen in der letzten Zeit ihres Lebens deutliche Alterserscheinungen auf, wie sie auch bei anderen Tierarten beobachtet werden: das Haarkleid wird struppig und lichtet sich; bei Ratten tritt oft besonders an den hinteren Körperabschnitten und am Skrotum Kahlheit ein. Die alten Tiere magern ab, die Bewegungen werden träge. Oft findet sich als Ausdruck von arthrotischen Veränderungen Versteifung der Wirbelsäule (krummer Rükken) sowie ein eigentümlich steifer, hochbeiniger Gang. Ebenfalls sehr häufig werden bei senilen Tieren Erkrankungen an den Augen, und zwar Lidrandentzündungen, Linsentrübungen bis zum ausgeprägten grauen Star und — wohl als Folge der Amaurose — Erosionen der Hornhaut und Hornhautnarben beobachtet. Bei Mäusen beobachteten wir im wesentlichen dieselben Erscheinungen, jedoch tritt bei diesen die Lichtung des Haarkleides gewöhnlich mehr über den ganzen Körper verteilt und nicht in so typischer Weise mit Bevorzugung der hinteren Partien des Körpers auf wie bei den Ratten. Bei alten Tieren, die schließlich eingehen, finden wir als häufigste Todesursache Pneumonie.

Wir beobachteten nun bei diesen Versuchen zunächst, daß manche Versuchsgruppen, die bestimmte **m e d i k a m e n t ö s e Z u s ä t z e z u m G r u n d f u t t e r** erhalten hatten, im Verlauf des Versuches deutliche Gewichtssteigerungen zeigten, wesentlich bessere Beschaffenheit des Haarkleides, besonders im Alter, erkennen ließen und schließlich deutlich länger am Leben blieben als die unbehandelten Kontrolltiere. Einen besonders deutlichen Effekt in dieser Hinsicht zeigte in unseren Versuchen das 2-(p-Aminobenzolsulfonamido)-4-methylpyrimidin (Methyl-Debenal = MD.) und verwandte Verbindungen, so vor allem das 2-(p-Aminobenzolsulfonamido)-pyrimidin (**Debenal** = D.). Eine Reihe weiterer Sulfonamidverbindungen bekannter Konstitution zeigte in unseren Versuchen einen so viel geringeren Effekt, daß sie hier außer Betracht bleiben, das gleiche gilt für verschiedene Antibiotika, z. B. das Tetracyclin, Chloramphenicol u. a.

*) Warenzeichen Farbenfabriken „Bayer", Leverkusen.
*) Zuchtpärchen dieses Inzuchtstammes wurden uns freundlicherweise von Herrn Professor D r u c k r e y, Freiburg, überlassen. Die Tiere werden von uns seit März 1952 in Geschwisterinzucht weitergezüchtet.



Tabelle 1
Versuch vom 9. 2. 1956. Wistar-Ratten ♂♂. Anfangsgewicht 110 g. Ergebnis nach 15 Monaten:

Ratte Nr. nach Körpergewicht angeordnet	Standardfutter ohne Zusatz Körpergewicht g	0,2% D.-Zusatz zum Standardfutter Körpergewicht g
1	220	300
2	220	340
3	260	370
4	300	370
5	340	370
6	410	400
7	430	440
8	†	450
9	†	455
10	†	†
	Sa. 2180,0	Sa. 3495,0
	⌀ 311,4 ± 32,4	⌀ 388,3 ± 17,7

Tabelle 2

Versuch vom 4. 6. 1957. 20 Wistar-Inzucht-Ratten ♂♂ erhielten Standardfutter ohne Zusatz. Von dieser Gruppe lebten nach 60 Wochen noch 16 Tiere. 30 Wistar-Ratten derselben Zucht und gleichen Alters und Geschlechts erhielten zum Standardfutter eine Zusatzfütterung von D. in Dosen von 50 bis 150 mg pro kg Körpergewicht. Nach 60 Wochen lebten von der behandelten Gruppe noch 29 Ratten. Alle Tiere wurden in regelmäßigen Abständen gewogen. Die Körpergewichtskurve der behandelten Gruppe stieg von der 15. Woche an steiler an als die der Kontrollen und zeigte schließlich signifikante Gewichtsdifferenzen gegenüber diesen.

Durchschnittliches Körpergewicht in g

Kontrollen			Behandelte Tiere		
Zahl	Körpergewicht zu Beginn	Körpergewicht nach 60 Wochen	Zahl	Körpergewicht zu Beginn	Körpergewicht nach 60 Wochen
16	133,7 ± 3,75	317,0 ± 15,10	29	126,7 ± 5,90	380,0 ± 12,40

Wir konnten diese Beobachtung, daß ein Zusatz von 0,05 bis 0,2 Prozent dieser Präparate zum Grundfutter den Allgemeinzustand, das Haarkleid und das Körpergewicht der Tiere gegenüber den Kontrollen sehr deutlich günstig beeinflußt, in einer Reihe weiterer Versuche bestätigen. Der Effekt läßt sich im Laufe der Fütterungsversuche etwa vom 4. Monat der Behandlung an feststellen. Der Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und den behandelten Versuchstieren tritt dann gegen Ende des Versuches außerordentlich deutlich und eindrucksvoll hervor (Abb. 1*)).

Wir haben ferner beobachtet, daß die mit D. gefütterten Tiere gewöhnlich eine längere Lebensdauer erreichen als die Tiere, welche das Grundfutter ohne Zusatz erhalten (s. Abb. 2).

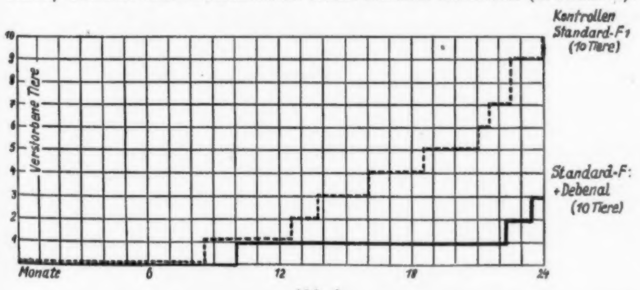


Abb. 2
Versuch vom 9. 2. 1956. Beeinflussung der Lebensdauer von Wistar-Ratten ♂♂ durch Zusatz von 0,2% D. zum Grundfutter.

Die regelmäßig zu beobachtende längere Lebensdauer der behandelten Tiere ist nicht allein durch den besseren Gesamtzustand bedingt. Sie erklärt sich vielmehr auch daraus, daß die häufigste Todesursache bei den alten Ratten nach unseren Erfahrungen die Pneumonie ist und daß diese Erkrankung durch die Sulfonamidopyrimidine in bekannter Weise beeinflußt wird.

Nachdem wir in wiederholten Versuchen festgestellt hatten, daß die Gewichtszunahme, die Beschaffenheit des Haarkleides und die Lebensdauer von Ratten durch Verfütterung dieser Präparate wesentlich günstig beeinflußt wird, beschäftigten wir uns weiter vor allem mit der Frage, ob auch bei sehr alten Tieren, bei bereits bestehendem Haarausfall und sonstigen Erscheinungen der Senilität noch eine Beeinflussung erreicht werden kann.

Versuch vom 25. 5. 1957. 20 über 2 Jahre alte Ratten des Wistar-Albino-Inzuchtstammes wurden in 2 vergleichbare Gruppen von je 10 Tieren eingeteilt. Die 10 Kontrolltiere erhielten nur die Grundkost der oben erwähnten Zusammensetzung ohne jeden Zusatz. Die Tiere der Versuchsgruppe erhielten einen Zusatz von 0,2% D. zur Grundkost. Die Tiere wiesen bei Versuchsbeginn bereits deutliche Alterserscheinungen auf, vor allem zeigten sie Haarausfall an den charakteristischen Stellen und struppiges Fell. Wie zu erwarten, ging ein großer Teil der Tiere in den folgenden Monaten nach und nach ein.

53 Wochen nach Versuchsbeginn zeigte der Versuch folgendes Ergebnis (s. Tabelle 3):

Tabelle 3

Ratte Nr. (nach Lebensdauer angeordnet)	Grundkost (Kontrollen)		Zusatz von 0,2% D. zur Grundkost		
	Lebensdauer Tage	Futtermenge g	Lebensdauer Tage	Futtermenge g	Dosis D g
1	12	120	21	150	0,30
2	16	150	23	165	0,33
3	21	195	44	300	0,60
4	24	210	57	390	0,78
5	26	225	58	405	0,81
6	45	465	100	525	1,05
7	110	1350	146	825	1,65
8	115	1425	174	1185	2,37
9	130	1620	233	1770	3,54
10	244	4860	lebt > 370	> 1965	> 3,93

Wir konnten beobachten, daß bei den längere Zeit überlebenden mit D. gefütterten Tieren im Gegensatz zu den Kontrollratten eine sehr auffallende Wiederherstellung des Allgemeinzustandes und der Fellbeschaffenheit eintrat. Zum mindesten bei einem Teil der Tiere, und zwar bei den am längsten überlebenden, konnte durch die D.-Behandlung eine deutliche Besserung erreicht werden.

Dieser Versuch bestätigte uns die Beobachtungen an einer bereits seit 26. 10. 1954 mit D.-Zusatz gefütterten Versuchsgruppe von 10 Wistar-Ratten. In der ebenfalls aus 10 Ratten bestehenden Kontrollgruppe, die die Grundkost ohne Zusatz erhalten hatten, waren nach 27 Monaten alle Tiere eingegangen. Von den 10 D.-Tieren lebten zu diesem Zeitpunkt noch 4 in sehr gutem Zustand. Ein Tier lebte noch nach 34 Monaten bei ausgezeichnetem Allgemeinzustand. Das Fell war bei diesem Tier dicht und glänzend und zeigte nicht das sonst unter den Bedingungen unseres Laboratoriums bei so alten Tieren regelmäßig struppige Aussehen oder gar kahle Stellen.

Diese von uns zunächst nur als Hinweise angesehenen Beobachtungen veranlaßten uns dann, **systematische Untersuchungen an senilen Tieren** durchzuführen, um festzustellen, wie weit Erkrankungen, die wir bis dahin als Begleiterscheinungen der Senilität ansahen, unter dem Einfluß medikamentöser Behandlung noch rückbildungsfähig sind. Zu diesem Zweck wurden alte, aus unseren Inzuchten entnommene Tiere, die starke Alterserscheinungen zeigten, durch subkutane Tuscheinjektionen in die Pfoten (bei Ratten) gekennzeichnet bzw. in Einzelkäfige eingesetzt, um Verwechslungen absolut sicher auszuschließen. Zu Beginn des Versuchs wurde jedes Tier fotografiert und der Zustand durch weitere spätere Aufnahmen und durch Kontrolle des Körpergewichts beobachtet.

Tabelle 4
(Versuch vom 8. 10. 1957)

Ratte Nr. Geschlecht	Inzucht-stamm	Körpergewicht g	D. Dosis mg	Bemerkungen
1 ♂	Wistar	180	70	† 12. 10. 1957
2 ♀	BD III	110	420	† 30. 10. 1957
3 ♀	Wistar	230	> 3660	lebt > 310 Tage
4 ♀	Wistar	240	> 3660	lebt > 310 Tage
5 ♀	Wistar	240	> 3660	lebt > 310 Tage

*) Abb. 1 u. 3 auf S. 1841, Abb. 4—12 auf S. 1842

Die Tiere erhielten von Versuchsbeginn an die Standardkost mit einem Zusatz von D. Alle Tiere befanden sich in einem so schlechten Zustand, daß nach bis dahin vorliegenden Erfahrungen nur noch eine geringe Lebensdauer erwartet werden konnte.

Ergebnis: 2 Tiere starben vorzeitig, ehe ein Ergebnis erwartet werden konnte. Bei den restlichen 3 Tieren trat eine ganz wesentliche Besserung im Zustand und im Fell ein. Sie zeigten ein Aussehen und Verhalten wie ausgewachsene Tiere mittleren Alters (s. Abb. 3).

Die bei alten Ratten nicht seltenen, oft durch Milbenbefall komplizierten Hauterkrankungen heilten durch die D.-Fütterung regelmäßig aus (s. Abb. 4, Versuch vom 8. 10. 1957. Ratte 4: Foto am 8. 10. 1957 und am 10. 12. 1957).

Versuch vom 5. 3. 1958. Je drei Gruppen von hochgradig senilen Ratten, die aus den Inzuchtstämmen Wistar und BD III ausgesucht waren, wurden zu Versuchsbeginn fotografiert und erhielten das Grundfutter ohne Zusatz (Kontrollen) bzw. ein Futter, dem 0,1% D. zugesetzt war. Eine weitere Gruppe erhielt ein Futter, dem 0,1% D. und dieselbe Dosis p-Aminobenzoesäure zugesetzt war. Bei diesem Versuch war in der Gruppe, die D. allein erhalten hatte, bereits nach einem Monat ein deutlicher Effekt erkennbar (s. Abb. 5).

In der Kontrollgruppe, die nur das Grundfutter erhalten hatte, trat keine Besserung ein, die Tiere verschlechterten sich vielmehr, was äußerlich vor allem in der Fellbeschaffenheit erkennbar wurde (s. Abb. 6).

Auch die Tiere der Versuchsgruppe, die als Zusatz zum Grundfutter ein Gemisch von D. + p-Aminobenzoesäure āā erhalten hatten, zeigten keinen Effekt (s. Abb. 7).

Die Aufhebung des Effekts durch gleichzeitige Gabe von p-Aminobenzoesäure läßt darauf schließen, daß die beobachtete Wirkung an eine Wirkungskomponente gebunden ist, die wie die bakteriostatische Aktivität durch p-Aminobenzoesäure aufgehoben werden kann.

Die Wirkung des Präparates ist nicht auf die Ratte beschränkt. Wir haben dieselbe auffallende Erscheinung an **Mäusen** beobachtet. Es standen uns für diese Versuche eine Anzahl sehr alter Tiere mit hochgradigen Alterserscheinungen zur Verfügung. Auch an sehr alten Hunden beobachteten wir Besserung bestimmter Begleiterscheinungen des Alters. Diese letzteren Versuche sind jedoch zur Zeit noch nicht abschließend zu beurteilen und sollen einer späteren Mitteilung vorbehalten bleiben.

Mäuseversuch vom 11. 12. 1957. Fünf weibliche über 19 Monate alte Mäuse des Inzuchtstammes „SW" erhielten ab 11. 12. 1957 einen Zusatz von 0,2% D. zur Standardkost. Von den sehr hinfälligen Tieren gingen zwei schon kurze Zeit nach Versuchsbeginn ein, ehe ein Einfluß der Behandlung erwartet werden konnte. Die restlichen drei Tiere konnten längere Zeit beobachtet werden.

Die Maus Nr. 98/3 hatte zu Versuchsbeginn ein ziemlich gut erhaltenes Fell mit einigen kahlen Stellen auf dem Rücken und in der Schultergegend. Am rechten Auge hatte das Tier einen deutlich erkennbaren grauen Star (s. Abb. 9).

Die Maus 99/3 war zu Versuchsbeginn bereits sehr hinfällig, das Fell war sehr dünn und wies zahlreiche völlig kahle Stellen besonders auf dem Rücken und an den hinteren Partien des Körpers auf. Das Tier zeigte nur sehr träge Bewegungen. Das linke Auge ließ deutlich eine Linsentrübung und Erosion der Kornea erkennen (s. Abb. 10).

Nach 6wöchiger Fütterung mit Zusatz von D. hatte sich der Zustand wesentlich gebessert. Die kahlen Stellen des Fells sind vollkommen verschwunden, das Haarkleid ist überall durch neuen Haarwuchs dicht und glänzend geworden. Die Linsentrübung ist nicht mehr zu erkennen. Das Tier ist normal lebhaft geworden (s. Abb. 10 unten).

Die Maus 102/3 zeigte ganz besonders starke Alterserscheinungen und befand sich zu Versuchsbeginn in sehr schlechtem Zustand. Das Tier war fast bewegungsunfähig, das Fell wies in großen Bezirken völlig kahle Stellen auf. Der Tod des Tieres mußte täglich erwartet werden. Veränderungen an den Augen fanden sich nicht (s. Abb. 11 oben).

Nach 6wöchiger Fütterung mit Zusatz von 0,2% D. zeigte das Tier ein normal-lebhaftes Verhalten. An zahlreichen Stellen bildeten sich neue Haare, es fanden sich jedoch noch immer einzelne abgegrenzte kahle Stellen (s. Abb. 11 unten).

Versuch vom 17. 1. 1958. Zwei hochgradig senile Mäuse, die über zwei Jahre alt waren, erhielten ab 17. 1. 1958 einen Zusatz von 0,2% D. zum Futter. Maus K 1/5 war bei Versuchsbeginn in sehr schlechtem Zustand. Das Tier war stark abgemagert, Gewicht 19,5 g. Das Fell war am ganzen Körper sehr dünn und struppig; an vielen Stellen waren völlig kahle Partien, so daß man die Haut sehen konnte. Beide Augen waren infolge einer serös-eitrigen Entzündung der Lidränder verklebt und verkrustet; der Bulbus war nicht sichtbar (s. Abb. 12 oben). Nach 3wöchiger Behandlung trat bei diesem Tier eine erhebliche Besserung des Zustandes ein. Das Gewicht war auf 22,8 g angestiegen. Das Fell war durch neues Haarwachstum dichter geworden und die kahlen Stellen waren verschwunden. Die Augenveränderungen gingen völlig zurück. Das Verhalten des Tieres in seinen Bewegungen wurde wieder normal (s. Abb. 12 unten).

Versuch vom 17. 1. 1958; Maus K6 T 14. Das Tier befand sich zu Versuchsbeginn in sehr schlechtem Zustand. Es zeigte Bewegungsträgheit und hatte zahlreiche kahle Stellen im Fell. Das linke Auge war infolge von Lidrandentzündung verklebt. Von der 3. Behandlungswoche an besserte sich auch bei diesem Tier der Zustand sehr deutlich. Die kahlen Stellen bedeckten sich mit neuem Haarwuchs. Keine Gewichtszunahme.

Das **Ergebnis** unserer Versuche zeigt eindeutig, daß die von uns beobachteten günstigen Wirkungen eines Zusatzes von Verbindungen vom Typ des p-Aminobenzolsulfonamidopyrimidins (Debenal) zum Futter nicht auf Versuchstiere im Wachstumsalter beschränkt sind. Der Effekt zeigt sich insbesondere sehr eindrucksvoll auch bei alten Versuchstieren, die bereits erhebliche Anzeichen von Senilität erkennen lassen. In allen Fällen wurde eine deutliche Wirkung auf den Haarwuchs festgestellt. An vorher kahlen Stellen bildete sich neue Behaarung und das Fell wurde im ganzen wieder dicht und glänzend. Die bei sehr alten Tieren häufig zu beobachtende Bewegungsträgheit und Gelenksteifigkeit besserte sich regelmäßig. In einigen Fällen wurde eine vorhandene Linsentrübung deutlich aufgehellt. Das Körpergewicht nahm selbst bei sehr alten Tieren gelegentlich noch zu, jedoch nicht in allen Fällen. Die wirksame Dosierung lag in unseren Versuchen bei 0,5 bis 2 g pro kg Futter. Bei einer Futteraufnahme von 8 bis 10 g pro Ratte und Tag wurden somit Tagesdosen von 5 bis 20 mg pro Ratte täglich aufgenommen, was bei einem Körpergewicht von 250 bis 300 g der Tiere durchschnittlich etwa 20 bis 80 mg pro kg Körpergewicht entspricht.

Daß unter dem Einfluß der Behandlung deutliche Lebensverlängerungen gegenüber den Kontrollen festgestellt wurden, ist nicht weiter bemerkenswert, wenn man berücksichtigt, daß die weitaus häufigste Todesursache alter Versuchstiere in unseren Beständen die Pneumonie ist. Es ist jedoch überraschend, daß die perorale Verabreichung dieser Präparate auch bei den am Ende ihrer biologischen Lebenszeit stehenden Individuen noch erhebliche und objektiv deutlich nachweisbare Effekte auszulösen vermag. Diese Effekte betreffen Erscheinungen, die man im wesentlichen als Ausdruck wenig beeinflußbarer Krankheitsbilder des weit fortgeschrittenen Lebensalters ansieht. Wissenschaftliche tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse über eine erfolgreiche medikamentöse Beeinflussung von typischen „physiologischen" Erscheinungen des Alters liegen bisher noch kaum vor.

Unsere Beobachtungen an hochgradig senilen Tieren weisen darauf hin, daß manche für irreversibel angesehenen, bei alten Individuen auftretende Erscheinungen doch vielleicht mehr als man es gewöhnlich annimmt, einer medikamentösen Einwirkung zugänglich sind. Der Wirkungsmechanismus des Effekts auf die Haut (Fell), auf Störungen am Bewegungsapparat, altersbedingte Erscheinungen an den Augen und andere Begleiterscheinungen der Senilität bedarf noch weiterer Aufklärung. Wir konnten bisher feststellen, daß die gleichzeitige Gabe von p-Aminobenzoesäure die Wirkung weitgehend aufhebt. Nach unseren bisherigen Feststellungen ist die z. B. für den bakteriostatischen Effekt wesentliche p-ständige Aminogruppe des D. auch für den hier vorliegenden Effekt bedeutungsvoll. Trotzdem wird man bei Betrachtungen über den möglichen Wirkungsmechanismus noch andere Wirkungskomponenten der

Sulfonamid-Derivate des Pyrimidins nicht außer acht lassen dürfen*).

In einer 1952 erschienenen Arbeit berichten *F. D. Asplin, E. Boyland, S. Sargent* und G. *Wolf* über eine durch Sulfonamidopyrimidine ausgelöste Hypertrophie der Hoden bei Kücken. Bei Mäusen und Ratten trat dieser Effekt weniger deutlich auf. In den Versuchen dieser englischen Autoren wurde der Effekt auf die Hoden durch gleichzeitige Gabe von p-Aminobenzoesäure nicht beeinträchtigt (im Gegensatz zu dem von uns beobachteten Effekt). Die Wirkung könnte unmittelbar durch die Substanz selbst oder auf dem Umwege über eine Beeinflussung des Stoffwechsels der Darmflora erfolgen. Gegen eine direkte Gonadotropin-ähnliche Wirkung auf die Testes spricht nach Ansicht von *Asplin und Mitarb.* die fehlende Wirkung auf die Organe von weiblichen Kücken oder Ratten. Die Wirkungsweise auf die Testes muß somit eine andere sein als die des gonadotropen Hypophysenhormons. Die Untersuchung der Hypophysen ergab bei den behandelten Tieren keinen Hinweis für Veränderungen an diesem Organ. Das schließt jedoch eine Einwirkung auf die sekretorische Aktivität der Hypophyse nicht aus.

Aus Versuchen von *Asplin* und *Boyland* geht ferner hervor, daß Pyrimidin-Sulfonamide die Blutgerinnung herabsetzen. Dieser Effekt wird von *Kornberg, Daff* und *Sebrell* sowie *Granados* und *Dam* mit einem Vitamin-K-Mangel als Folge der Beeinflussung der Darmflora in Zusammenhang gebracht. Nach Ansicht von *Asplin und Mitarb.* ist die Wirkung jedoch eine unmittelbare und vergleichbar mit der des Heparins. Von *Muskett* und *Seeler* wurde festgestellt, daß nach Gabe von Sulfachinoxalin eine Hypoprothrombinämie auftrat.

Der von uns beobachtete Effekt der 2-p-Aminobenzolsulfonamidopyrimidine auf das Haarkleid und auf Alterserscheinungen ist nach unseren Feststellungen **nicht** auf das männliche Geschlecht beschränkt. Wir haben vielmehr eindeutige Wirkungen auch bei weiblichen Tieren beobachtet. Die Wirkung ist jedoch — soweit wir bisher feststellen konnten — nicht allen bakteriostatisch wirksamen Präparaten eigentümlich. Es liegt offenbar ein komplexer Wirkungsmechanismus vor, der in den von uns verwendeten Präparaten (Methyldebenal, Debenal) in besonders günstiger Weise gegeben wäre. Die Abschwächung des Effektes durch gleichzeitige Gabe von PAB und die Bedeutung der para-ständigen Aminogruppe läßt den Schluß zu, daß die bakteriostatischen Eigenschaften für die Wirkung möglicherweise bedeutungsvoll sind. Welche Bedeutung bei unseren Beobachtungen außerdem den aus den oben zitierten Untersuchungen bekannten Einflüssen der Sulfonamidopyrimidine auf endokrine Organe und auf Eigenschaften des Blutes zukommen könnte, läßt sich vorläufig schwer abschätzen. Man wird sie aber wohl schwerlich ganz außer acht lassen dürfen.

Die geschilderten Wirkungen traten in unseren Versuchen nicht sofort, sondern erst nach langer Zeit ein. Bei Ratten gewöhnlich erst nach mehreren Monaten, bei Mäusen nach einer Reihe von Wochen. Es bestehen in dieser Hinsicht offenbar auch Unterschiede unter den Individuen. Sofern die alten Tiere lange genug lebten, um die „Latenzzeit" zu überstehen, trat im Laufe der Zeit der Effekt in jedem Falle ein. „Versager" haben wir bisher nicht beobachtet.

*) Eine naheliegende Überlegung ist die, ob die von uns beobachtete Einwirkung des Debenals auf die Anhangsgebilde der Haut (Haarkleid) und auf die entwicklungsgeschichtlich zur Haut gehörenden ektodermalen Abschnitte des Auges (zu denen auch die Linse zählt), nicht in einem engen Zusammenhang zueinander stehen.

Schrifttum: 1. Asplin, F. D., Boyland, E., Sargent, S. u. Wolf, G.: Proc. roy. Soc., 139, B. 358 (1952). — 2. Asplin, F. D. u. Boyland, E.: Brit. J. Pharmacol., 2 (1947), S. 79. — 3. Granados, H. u. Dam, H.: J. dent. Res., 24 (1945), S. 137. — 4. Kornberg, A., Daff, F. u. Sebrell, W. H.: J. Biol. Chem., 155 (1944), S. 193. — 5. Muskett, C. W. u. Seeler, A. O.: J. Pharmacol., 86 (1947), S. 355.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. Dr. ing. Chr. Hackmann, Institut für experimentelle Pathologie der Farbenfabriken „Bayer", Wuppertal-Elberfeld.

DK 616 - 007.119 - 085

Über die Beeinflussung des Sehvermögens bei Cataracta senilis

durch perorale Behandlung mit 2-(p-Aminobenzolsulfonamido)-pyrimidin

von H. HACKMANN und CH. HACKMANN

Zusammenfassung: Der bei Versuchstieren beobachtete günstige Effekt der oralen Verabreichung von Derivaten des 2-(p-Aminobenzolsulfonamido)-pyrimidins (Debenals) und besonders des Methyl-Debenals auf gewisse bei alten Individuen auftretende Erscheinungen, insbesondere die Beeinflussung der Anhangsgebilde der Haut (Haarkleid), legten die Frage nahe, ob etwa bei den entwicklungsgeschichtlich sich vom Ektoderm ableitenden Abschnitten des Auges eine Einwirkung nachweisbar ist.

14 Patienten mit beginnender Cataracta senilis wurden mit kleinen Dosen oral behandelt. Visusprüfungen wurden über einen längeren Zeitraum hinweg durchgeführt. Bei 12 von 14 Fällen ergaben sich Hinweise für eine günstige Beeinflussung, wenn die Behandlung längere Zeit (mehrere Monate) fortgesetzt werden konnte.

Summary: The favourable effect of oral administration of derivates of the 2-(p-aminobenzolesulphanamido)-pyrimidin (debenal) and especially of methyl-debenal on certain symptoms appearing in old animals, particularly on the appendicular organs of the skin as noted in test animals, raised the question as to whether an effect could also be observed in that section of the eye which develops from the ectoderm.

14 patients with a commencing senile cataract were treated with low oral doses. The vision was tested over long periods. 12 out of 14 cases showed a favourable effect when the treatment was continued over a long period (several months).

Die an alten Versuchstieren gemachten, in der vorstehenden Arbeit beschriebenen Beobachtungen legen die Frage nahe, ob diese Erscheinungen auf Versuchstiere beschränkt sind, oder ob etwa auch beim Menschen vergleichbare Wirkungen erzielt werden können. Im Tierversuch ist die Beeinflussung des Haarkleides der eindrucksvollste und am leichtesten kontrollierbare Effekt der längere Zeit fortgesetzten Debenal-Einwirkung. Dazu kommt bei Tieren im Wachstumsalter die ebenfalls leicht und regelmäßig zu beobachtende gesteigerte Gewichtszunahme gegenüber den Vergleichskontrollen. Bei sehr alten Tieren wird allerdings die Zunahme des Körpergewichts nicht immer eintreten. Augenveränderungen, wie z. B. Grauer Star, kommen bei Laboratoriumstieren verhältnismäßig häufig vor. — Von ganz besonderem Interesse war nun, festzustellen, ob der Effekt der Debenale auf die Haut und das Haarkleid bei Versuchstieren, der selbst bei sehr alten Individuen noch zu eindrucksvollen Wiederherstellungen führt, sich auch auf die Abschnitte des Auges — die sich entwicklungsgeschichlich vom Ektoderm ableiten — auswirken könnte. Hinweise dafür hatten sich bereits aus unseren Mäuseversuchen ergeben, bei welchen wir Aufhellung von Linsentrübung gelegentlich beobachtet haben. Ratten und Mäuse sind jedoch für Beobachtungen an den Augen schon wegen der Kleinheit des Objekts wenig geeignet. Außerdem ziehen sich die Tiere, wenn das Sehvermögen beeinträchtigt ist, gewöhnlich sehr bald Verletzungen der Hornhaut oder Infektionen zu, die das

Nr.	Patient Alter Geschlecht	Diagnose	Visus bei der 1. Untersuchung	Visus nach Behandlung	Bemerkungen
1	H. B., 72, w.	Cat. senilis bds., Hyperopie u. Presbyopie	18. 2. 1958: R 6/18 c.v. 6/12 L 6/24 c.v. 6/18 R c.v. = N IV L c.v. = N III	14. 8. 1958: R 6/12 p c.v. 6/9 L 6/24 p c.v. 6/18—6/12 R c.v. = N II L c.v. = N II	
2	H. E., 70, m.	Cat. senilis bds., Presbyopie, Hyperopie	30. 1. 1958: R 6/24 c.v. 6/6 L 6/60 c.v. 6/24 R c.v. = N I L c.v. = N VII	25. 4. 1958: R 6/12 c.v. 6/6 L 6/24 c.v. 6/18 R c.v. = N I L c.v. = N VII	
3	H. H., 65, w.	Cat. incip. senilis bds., Presbyopie	30. 1. 1958: R 6/12 c.v. 6/6 p L 6/18 c.v. 6/9 p R c.v. = N I L c.v. = N I	18. 8. 1958: R 6/6 p c.v. 6/6 L 6/18 p c.v. 6/6 p	
4	M. H., 74, w.	Cat. complicata bds.	30. 1. 1958: R 6/12 p c.v. idem L 6/6 p R c.v. = N I L c.v. = N I	8. 8. 1958: R 6/9 p c.v. 6/6 p L 6/6 s.v.	1956 Iritis rheumatica
5	E. I., 60, w.	Cat. incip. senilis bds.	16. 1. 1958: R 6/6 p L 6/36 c.v. 6/24 R c.v. = N I L c.v. = N I	21. 3. 1958: R 6/6 L 6/24 c.v. 6/18	
6	J. I., 53, w.	Cat. incip. bds.	27. 3. 1958: R 6/6 p L 6/6 p R c.v. = N I L c.v. = N I	19. 5. 1958: R 6/6 L 6/6	R punktförmige Trübungen verschwanden. L noch punktförm. Trübungen i. d. Peripherie.
7	E. K., 58, w.	R Cat. incip. L punktförmige Linsentrübungen	13. 2. 1958: R 6/60 c.v. 6/6 p L 6/60 c.v. 6/9 p R c.v. = N I L c.v. = N I	25. 4. 1958: R c.v. 6/6 p L c.v. 6/6 p	Trübungsbezirke kleiner geworden
8	E. M., 73, w.	Cat. senilis nuclearis bds.	18. 3. 1958: R 6/36 c.v. 6/12 p L 6/24 c.v. 6/18 p R c.v. = N I L c.v. = N I	28. 4. 1958: R 6/24 c.v. 6/9 p L 6/18 c.v. 6/9 p	
9	M. R., 60, w.	Cat. incip. R punktförmige Vakuolentrübungen	11. 3. 1958: R 6/18 c.v. 6/6 p L 6/9 p c.v. 6/6 p R c.v. = N I L c.v. = N I	24. 7. 1958: R 6/12 c.v. 6/6 L 6/9 c.v. 6/6 p	Die punktförmigen Trübungen verschwanden. Pat. gibt subj. deutliche Besserung an.
10	G. R., 60, w.	Cat. senilis bds. Presbyopie, Hyperopie	28. 4. 1958: R 6/60 c.v. 6/18 p L < 6/60 c.v. 6/9 R c.v. = N I L c.v. = N I	28. 8. 1958: R 6/24 c.v. 6/9 p L 6/24 c.v. 6/6 p	deutlich gebessert.
11	M. Sch., 76, m	Cat. senilis bds. Presbyopie	17. 1. 1958: R 6/36 c.v. 6/36 L < 6/60 c.v. 6/60 R c.v. = N IX L c.v. = N XI	30. 5. 1958: R 6/18 p s.v. L 6/24 p s.v. R c.v. = N V L c.v. = N VII	
12	I. Sch., 75, w.	Cat. senilis bds. Presbyopie, Hyperopie	18. 2. 1958: R 6/36 p c.v. 6/18 L 6/36 c.v. 6/24	26. 8. 1958: R c.v. 6/12 p L 6/18 c.v. 6/18	
13	M. Schm., 74, w.	Cat. senilis bds. Hyperopie, Presbyopie	9. 1. 1958: R 6/24 c.v. 6/18 L 6/24 c.v. 6/12	24. 3. 1958: R 6/24 p c.v. 6/12 p L 6/18 c.v. 6/9 p	
14	M. Sch., 74, w.	Cat. brunescens bds., Presbyopie, Astigmatismus	23. 1. 1958: R 6/24 p c.v. 6/18 L < 6/60 c.v. 6/9 p R c.v. = N VII L c.v. = N III	27. 5. 1958: R 6/24 p c.v. 6/12 p L < 6/60 c.v. 6/9 p R c.v. = N V L c.v. = N III	

Krankheitsbild komplizieren und die Beurteilung erschweren. (Von der Verwendung künstlich erzeugter Linsentrübungen, etwa des Röntgenstars bei Kaninchen, nahmen wir Abstand, weil die gegenüber dem senilen Star andersartige Genese nur wenig Beziehung zu unserer Fragestellung hat.) Da es sich andererseits bei den p-Aminobenzolsulfonamido-pyrimidinen um pharmakologisch und klinisch gut durchuntersuchte und seit Jahrzehnten bei anderen Erkrankungen des Menschen bewährte Mittel handelt, war eine hinreichende Basis für die Anwendung bei Patienten gegeben. Auch über die längere Zeit fortgesetzte Verwendung relativ kleiner Dosen liegen bereits umfangreiche Erfahrungen aus der Rheuma-Prophylaxe vor, so daß gegen die Anwendung in der hier in Frage kommenden Dosierung keine Bedenken bestanden. Aus diesem Grunde wurde in Verfolgung der im Tierversuch gewonnenen Hinweise das Mittel peroral bei einer Anzahl von Patienten mit Altersstar gegeben. Natürlich war nicht zu erwarten, daß weit fortgeschrittene Endzustände der Linsentrübung durch irgendeine Art von Medikation sich bessern lassen würden. In der augenärztlichen Praxis kommen jedoch sehr viele Patienten mit beginnendem Grauen Star zur Behandlung, die zunächst nur über leichtere Störungen des Sehvermögens zu klagen haben, aber dann im Laufe individuell verschieden langer Zeitspannen allmählich eine zunehmende Verschlechterung des Visus erleiden, ohne daß wesentlich wirksame therapeutische Maßnahmen den langsam fortschreitenden Verlauf beeinflussen könnten. Es ist selbstverständlich, daß in diesen Fällen eine medikamentöse Methode, die eine Verzögerung der Visus-Verschlechterung oder gar eine Besserung des bereits erreichten Zustandes erlauben würde, von außerordentlichem Wert für diese Kranken wäre.

Unsere Untersuchungen mit Debenal wurden seit Mitte Januar 1958 in der ambulanten augenärztlichen Praxis bei einer Reihe von geeignet erscheinenden Patienten mit verschiedenen Stadien des Altersstars durchgeführt. Die angewandte Dosierung betrug dreimal 1 Tablette zu 0,25 g täglich über einen längeren Zeitraum hinweg. Bisher wurden 19 Patienten in Behandlung genommen, davon sind vier erst kürzere Zeit behandelt worden und können noch nicht beurteilt werden. Bei einer Patientin wurde die Behandlung abgebrochen, weil sie der (offenbar irrigen) Meinung war, sie könne wegen der Einnahme des Mittels schlecht schlafen.

Es darf bei der Beurteilung der Untersuchungen nicht außer acht gelassen werden, daß erfahrungsgemäß die Visus-Angaben der Patienten aus verschiedenen Gründen Schwankungen unterworfen sein können. Ferner ist seit langem bekannt, daß Linsentrübungen gelegentlich längere Zeit stationär bleiben und daß in seltenen Ausnahmefällen vorübergehende Besserungen aus unbekannten Gründen vorkommen. Bei voller Berücksichtigung dieser Tatsachen ist es aber doch sehr unwahrscheinlich, daß es sich in den von uns beobachteten Fällen um derartige von der Behandlung unabhängige Besserungen handeln könnte. Bei 12 von 14 Patienten ließen sich objektive Besserungen des Visus durch Untersuchung nachweisen. Bei zwei Patienten konnte das Verschwinden punktförmiger Trübungen und in einem weiteren Falle eine Aufhellung herdförmiger Trübungsbezirke durch Spaltlampen-Untersuchung im Laufe der Behandlung nachgewiesen werden. Sicher ist, daß die Medikation — wenn auch mit relativ kleinen Dosen — über einen längeren Zeitraum hinweg, d. h. mehrere Monate lang durchgeführt werden muß. In unseren Fällen wurde dieses in einer ambulanten Praxis meist nicht gerade leichte Vorgehen dadurch wesentlich begünstigt, daß fast alle Patienten die Tabletten sehr gerne einnahmen, eine Besserung des Sehvermögens auch subjektiv empfanden und in manchen Fällen außerdem eine auffallende Besserung des Allgemeinbefindens angaben. Nebenerscheinungen irgendwelcher Art traten in der Behandlungszeit nicht auf. Der Blutstatus wurde kontrolliert und zeigte in keinem Falle eine Besonderheit oder Abweichung von der Norm.

Die vorliegenden ersten Beobachtungen können naturgemäß nur als v o r l ä u f i g angesehen werden. Ihre Mitteilung geschieht in der Absicht, zu Nachprüfungen anzuregen. Es ist einleuchtend, daß zur ausreichenden Sicherung von Beobachtungen dieser Art eine sehr große Zahl von Untersuchungen notwendig und erwünscht ist.

Anschr. d. Verff.: Dr. med. H. H a c k m a n n (Augenärztin) u. Dr. med., Dr. ing. Ch. H a c k m a n n , Wuppertal-Elberfeld, Herberts-Katernberg 19.

DK 617.741 - 004.1 - 053.9 - 085

Aus dem Schweizer Hospital zu Alexandrien (Ägypten, *Ran*)

Auslösung des Myokardinfarkts durch orthostatische Hypotonie

von FRITZ MAINZER

Zusammenfassung: Es werden drei Krankengeschichten mitgeteilt, wo bei vorbestehender schwerer Koronarsklerose durch einen Anfall von orthostatischer Hypotonie ein (in einem Falle tödlicher) Myokardinfarkt ausgelöst wurde. In allen Fällen war das Bestehen einer dauernden Störung der orthostatischen Blutdruckregulierung auch außerhalb des Anfalls durch Testversuche gesichert und hatte zu zerebralen und kardialen Erscheinungen geführt. Zusätzliche Faktoren des Blutdrucksturzes waren überall wirksam (Fieber usw.)

Summary: Three cases of coronary sclerosis are described in which a myocardial infarction was caused by an attack of orthostatic hypotony (in one case with fatal issue). In all cases tests revealed that also, when the attack was not taking place, there was a permanent disturbance of orthostatic blood pressure regulation. Additional factors of sudden fall of blood pressure were effective in all cases (fever, etc.).

A. E i n l e i t u n g

Bei bestehender Koronarsklerose kommen eine Reihe von Faktoren als **auslösendes Moment des Myokardinfarktes** in Betracht, deren Bedeutung im Schrifttum nicht einheitlich beurteilt wird.

Ist der Koronarverschluß (wenigstens anfänglich) unvollständig, so können mitbedingende Umstände von ausschlaggebender Bedeutung sein. So kommt es, daß körperliche Anstrengung, seelische Erregung, Kälteeinwirkung, Magenüberlastung, chirurgischer oder hämorrhagischer Schock sowie ein

unbeträchtliches indirektes Herztrauma (*Mainzer* [2]) auslösende Momente des Herzinfarktes darstellen; ebenso wird bei chronischer Anämie, Kohlenoxydvergiftung, Lungenerkrankung die Wirkung der koronaren Mangeldurchblutung durch den ungenügenden Sauerstoffgehalt des Blutes potenziert. Im Gefolge von chirurgischen Operationen, bei Infektionskrankheiten, bei Leukämie, unter Cortisonbehandlung kann die erhöhte Gerinnungsbereitschaft des Blutes begünstigend wirken.

Bei gewissen körperlichen Anstrengungen, die mit intrathorakaler Drucksteigerung einhergehen, erfolgt die Auslösung möglicherweise durch die Verursachung einer Intimablutung im Bereich eines arteriosklerotischen Herdes (*Paterson* [4, 5]; *Schrade* [6]). In anderen Fällen spielen funktionelle Einflüsse auf das allgemeine Kreislaufgeschehen die ausschlaggebende Rolle. So führt der durch Arbeit, Erregung oder Kältewirkung erzielte Anstieg des Minutenvolumens, des Blutdrucks und (jenseits des Optimums) der Pulszahl zu zusätzlicher Herzbelastung, während Schockzustände, postoperativ oder nach Blutverlust sowie bei längerer Dauer Behinderung des venösen Rückflusses durch intrathorakale Drucksteigerung (Anstrengung, Husten, Defäkation) eine Abnahme der zirkulierenden Blutmenge, des Blutdrucks und damit der Koronardurchblutung hervorrufen. Übrigens dürfte in einschlägigen Fällen eine Verkettung auslösender Momente eher die Regel als die Ausnahme sein; dieser Umstand wird auch in den weiter unten wiedergegebenen Krankengeschichten besonders deutlich.

In diesem Zusammenhange sei besonders darauf hingewiesen, daß es nach Ausweis des histologischen Bildes viele Stunden dauern kann — nach einer eigenen Beobachtung möchten wir sogar eine Frist von mehreren Tagen als möglich annehmen —, bis auf dem Boden einer Intimablutung durch schubweisen Anwuchs des Thrombus schließlich der vollständige Koronarverschluß zustande kommt (*Paterson* [4, 5]). Schlußfolgerungen aus einer statistischen Untersuchung, wonach der Infarktanfall in etwa einem Drittel der Fälle bei völliger körperlicher Ruhe eintritt (*Master u. Mitarb.* [1]), haben daher nicht die vermeintliche Beweiskraft als Argument gegen die ursächliche Bedeutung körperlicher Anstrengung und seelischer Erregung, die durch schlagende klinische Beobachtungen nahegelegt wird.

Mit diesen einleitenden Bemerkungen sollte auf Einflüsse hingewiesen werden, welche sich nach der bisherigen Erfahrung als wirksame Momente der Entstehung der akuten Koronarinsuffizienz und des Myokardinfarktes herausgestellt haben. Es ist dagegen keineswegs unsere Absicht, unter Berücksichtigung des umfangreichen Schrifttums auf Einzelheiten dieses Gebietes einzugehen. Zweck der vorliegenden Mitteilung ist es vielmehr, auf Grund dreier Krankengeschichten auf einen neuen pathogenetischen Mechanismus des Myokardinfarktes hinzuweisen: die **Auslösung der Infarzierung durch orthostatische Hypotonie.**

B. Krankengeschichten

Fall 1. Herr S. S. (1958) litt seit dem Jahr 1947 an gelegentlichen Anfällen von A. p. nach Anstrengung, vorzüglich auch nach langem Stehen. Es war ein mittelgroßer Mann von ausgesprochenem Habitus asthenicus. Über dem ganzen Bereich des nach links vergrößerten Herzens war ein lautes hochgestimmtes holosystolisches Geräusch hörbar, mit maximaler Stärke links parasternal in Höhe der dritten Rippe. Das EKG zeigte zu dieser Zeit (1947) wenig bedeutsame Abwandlungen der Endschwankung, die in den folgenden Jahren bis 1955 sich stärker ausprägten. Der Blutdruck lag zwischen 170/70 und 145/60 mm Hg.

Zu Beginn des Jahres 1957 verschlimmerte sich der Zustand, die A. p.-Anfälle traten jetzt beim Stehen häufiger auf, waren jedoch noch immer von kurzer Dauer und wurden durch Nitroglyzerin behaben. Damit in Übereinstimmung zeigte die EKG-Kontrolle (2. 2. 57) eine wesentliche Verstärkung der pathologischen Charaktere wie folgt: In den sechs Extremitäten-Ableitungen war T praktisch überall iso-elektrisch, in den Abl. D (Nehb) und V_6 negativ im Anschluß an ein gesenktes ST-Zwischenstück. Besonders auffällig waren jedoch die hohen (bis 9 mm), spitzen, symmetrischen T-Wellen in den Abl. A u. J (Nehb) sowie V_1—V_4, die in den Abl. V_1—V_3 mit überhöhtem ST auf eine gekerbte QS-Hauptschwankung folgten. Dies EKG war als Ausdruck einer diffusen Ischämie mit besonderer Beteiligung der subendokardialen Hinterwand zu deuten, ein älterer rudimentärer Vorderwandinfarkt war zu vermuten. Das BKG (Ballistokardiogramm) zeigte allerschwerste Abwandlungen: Es wurden nur ganz niedervoltige, völlig unregelmäßige Wellen geschrieben (Grad 4 nach *Brown-DeLalla*). in einem nachfolgenden EGK waren die pathologischen Abwandlungen noch stärker ausgesprochen (24. 2. 57; nach einem besonders schweren Anfall, siehe unten!).

Im Laufe des Jahres 1957 traten drei schwere Zwischenfälle auf, deren erster Anlaß zur erneuten EKG-Kontrolle gegeben hatte (siehe oben!). Jedesmal handelte es sich um Anfälle von orthostatischer Hypotonie mit zerebralen Symptomen, begleitet von heftigem, prolongiertem A.p.-Schmerz. Ausgelöst wurde der erste Anfall durch langdauerndes, unbewegtes Stehen (etwa während einer Viertelstunde) gelegentlich einer Unterredung. Es kam zu einer Ohnmachtsanwandlung, verbunden mit intensivem retrosternalen Druckgefühl, das sich erst nach halbstündiger Ruhe im Liegen allmählich verflüchtigte (EKG vom 2. 2. 57). Etwa zwei Wochen später kam es zu einem ähnlichen Anfall, als sich der Kranke nachts zur Harnentleerung eilig vom Bett erhob. Jedoch waren diesmal die zerebralen Erscheinungen bedeutend heftiger, das Schwindelgefühl und die anginöse Beklemmung dauerten mehrere Stunden (EKG vom 24. 2. 57). Noch am folgenden Tag war der Blutdruck auf 110/60 mm erniedrigt. Ein weiterer leichterer Anfall derselben Art erfolgte im Somme 1957 aus dem gleichen Anlaß.

In wiederholten Testversuchen fiel der Blutdruck von 145/65 mm im Liegen auf 105/60 mm im Stehen ab, was jedoch ohne subjektive Erscheinungen vertragen wurde; danach ist anzunehmen, daß der Blutdruckabfall während der orthostatischen Anfälle größer war. Ferner stellte sich eine Überempfindlichkeit des rechten Karotis-Sinus heraus; bei leichter Massage der rechten Sinusgegend fiel der Blutdruck sofort ohne begleitende Pulsverlangsamung von 145/60 auf 90 mm, wobei sich eine Ohnmachtsanwandlung einstellte.

Im März 1958 hatte der sonst monatelang symptomfreie Kranke eine unbedeutende grippale Infektion. Durch das begleitende Fieber wurde Bettruhe erzwungen (38,4 ° oral). Als der Kranke sich des Morgens in den Baderaum begeben wollte, trat im Augenblick des Aufstehens vom Bett eine schwere Ohnmacht ein, etwa zehn Minuten dauernd, mit Erbrechen, völligem Verschwinden des Radialispulses, extremer Blässe, kaltem Schweißausbruch, Bewußtseinsverlust. Der Kranke fiel aufs Bett zurück und erwachte aus der Ohnmacht mit heftigstem Retrosternalschmerz, der zwischen die Schulterblätter ausstrahlte, mit höchster Beklemmung und Atemnot. Der Puls war schnell (etwa 140) und völlig unregelmäßig. Der Blutdruck war 110/50 mm, die Herztöne unhörbar, Lungenstauung bereits nach wenigen Minuten nachweisbar. Der Infarktschock erwies sich (trotz Infusion großer Dosen von Noradrenalin) als behandlungsresistent und führte unter schnellem Fortschreiten des Blutdruckabfalls und der Lungenstauung innerhalb 36 Stunden zum Tode.

Epikrise: Ein 76j. Kranker mit fortgeschrittener Koronarsklerose hatte seit Jahren leichte Anfälle von A.p. nach Anstrengung. Dazu traten später auch A.p.-Anfälle nach längerem Stehen. Schließlich kam es im letzten Lebensjahre bei drei Gelegenheiten zu schweren, langdauernden Anfällen von akuter Koronarinsuffizienz, die jedesmal durch orthostatischen Blutdruckabfall ausgelöst waren. Ein vierter Anfall dieser Art ereignete sich während einer fieberhaften Grippe, wobei offensichtlich das Fieber die Neigung zur orthostatischen Hypotonie steigerte. Dieser Anfall führte zu einem unter den Erscheinungen des schwersten Schocks rasch tödlich verlaufenden Myokardinfarkt. In wiederholten Testversuchen war das dauernde Bestehen einer orthostatischen Hypotonie außerhalb des Anfalls nachgewiesen worden, ebenso eine Überempfindlichkeit des rechten Karotis-Sinus.

Fall 2. Frau A. P. (1958), eine 76j. Witwe, war nach einer doppelseitigen Bronchopneumonie im Jahre 1944 halb invalide geblieben. Es bestand seit Jahren eine arteriosklerotische Hypertonie mit großem Pulsdruck: Werte um 180/60 mm Hg (sogenannte gutartige systolische Hypertonie). In sieben Versuchen, die über mehrere Monate verteilt waren, hatte sich das Bestehen einer ausgesprochenen orthostatischen Hypotonie sowie einer postorthostatischen Hypertonie (*Mainzer* [3]) herausgestellt, also einer gro-

ben Störung der Blutdruckregulation. Zur Erläuterung seien die in einem derartigen Versuch gemessenen Werte mitgeteilt:

Tabelle

Frau A. P. Blutdruckwerte im Liegen, in aufrechter Stellung und nach Wiederhinlegen (nach *Mainzer* [3]): mm Hg

Im Liegen	nach Aufstehen	nach Wiederhinlegen
195/65 — 190/60 →	150/80 — 170/80 →	230/60 → 180/55

Nach kurzem Stehen stellte sich regelmäßig starker Schwindel ein. Im Jahre 1956 war es während der Defäkation zweimal zu Anfällen von paroxysmaler Tachykardie gekommen, einmal mit nachfolgender Ohnmacht.

Ein danach geschriebenes EKG (29. 11. 56) war durch die folgenden Eigenheiten gekennzeichnet: T praktisch iso-elektrisch in allen sechs Extremitätenableitungen sowie in Abs. D u. A (Nehb). Niedervoltige (3 mm) rS-Schwankung mit diphasischem (+ —), flachem T in Abl. J (Nehb). QS-Schwankung in Abl. V_1—V_3 niedervoltig (2 mm) mit negativem T; in Abl. V_4 u. V_6 niedervoltige Hauptschwankung R (1,5 bis 3,0 mm) mit iso-elektrischem T. Diese Veränderungen waren im Sinne einer diffusen Koronarsklerose mit altem Vorderwandinfarkt zu deuten.

In der zweiten Hälfte des Oktober 1957 hatte die Kranke während etwa 14 Tagen nächtliche Anfälle von Asthma cardiale, an Schwere ständig zunehmend; sie gipfelten in einem letzten dramatischen, stundenlang dauernden Anfall. Es folgte Temperaturanstieg auf $37^{5\circ}$ (oral) und fortschreitender Blutdruckabfall: 190 → 145 → 110 → 125/55 mm Hg. Obwohl das EKG (2. 11. 57) nur eine uncharakteristische Verstärkung der oben beschriebenen pathologischen Konturen verzeichnete, handelte es sich nach dem klinischen Bild offensichtlich um einen Myokardinfarkt. Der Bluttdruck erreichte erst nach mehreren Monaten wieder 160/60 mm.

Im folgenden Februar (1958) hatte die Kranke eine unbedeutende Grippe-Erkrankung. Das Fieber dauerte nur wenige Stunden und stieg unter heftigem Frösteln auf $38^{4\circ}$ (oral) an, mit beginnendem Temperaturabfall im Laufe des gleichen Tages. Als sich die Kranke am Nachmittage zu erheben suchte, um den Bettstuhl zu benutzen, fiel sie zusammen. Beim Erwachen von der Ohnmacht klagte sie über Herzklopfen und Beklemmung. Bei einer Pulsfrequenz von etwa 140 schwankte der BD in den nächsten Stunden zwischen 90/50 und 110/60 und verharrte während mehrerer Wochen auf dem letztgenannten Wert. Auch diesmal zeigte das EKG keine für Infarkt typischen Abwandlungen. Die Kranke blieb im Verlauf der nachfolgenden zehn Tage in einem kritischen Zustand mit niedrigem Blutdruck, hoher Pulszahl, blasser Zyanose, allen Zeichen der „forward failure", jedoch ohne Stauungserscheinungen. Erst nach Wochen setzte eine zögernde Rekonvaleszenz ein; im Laufe eines weiteren Monats fiel die Pulszahl auf 70—75 und stieg der BD auf 150—160/60 mm.

E p i k r i s e : Bei einer chronisch kranken, hinfälligen Greisin mit arteriosklerotischem Hochdruck und hypertonischer Enzephalopathie bestand eine in wiederholten Testversuchen erwiesene orthostatische Regulationsstörung des Blutdrucks (orthostatische Hypotonie und postorthostatische Hypertonie) mit Neigung zur Ohnmacht. Im Gefolge einer gleichzeitig bestehenden Koronarsklerose kam es erstmalig zu einem Myokardinfarkt unter dem Bilde gehäufter nächtlicher Anfälle von Asthma cardiale. Einige Monate später hatte die Kranke im Fieberabfall nach einer leichten Grippe beim Aufstehen vom Bett einen schwersten Anfall von orthostatischer Hypotonie mit Ohnmacht, der einen abermaligen schmerzlosen Infarkt auslöste. Beide Infarkte waren elektrokardiographisch uncharakteristisch.

F a l l 3. Frau I. C. (1958), eine 72j. Witwe, litt seit vielen Jahren an einer chronischen Kolitis mit ständig stark erhöhter BSZ (40 bis 100 mm). Seit einem Jahrzehnt bestand außerdem ein labiler Hochdruck mit Werten zwischen 145/80 und 210/110 mm Hg. Seit 1955 hatte sich eine geringfügige muskuläre Herzinsuffizienz eingestellt. Über dem Bereich der Mitralklappe war ein systolisches Geräusch hörbar. Das EKG (2. 2. 55) zeigte bei ausgesprochener Linkslage durchweg stark abgeflachte T-Wellen. Gegen Ende Oktober 1957 hatte die Kranke, ausgelöst durch die Magenstörung, einen fast die ganze Nacht anhaltenden Anfall mäßiger retrosternaler Beklemmung. Im Anschluß daran fiel der BD von 190/80 auf 155/70 mm ab, und es bestand während 36 Stunden eine Temperatursteigerung auf $37^{5\circ}$ (oral). Das vier Tage später geschriebene EKG (4. 11. 57) zeigte Abwandlungen im Sinne eines Hinterwandinfarktes: Abl. 3: rSr'-Hauptschwankung mit hohem Abgang eines kuppelförmigen ST und negativem T. Abltg. aVF: niedervoltiges (1,8 mm) QS mit iso-elektrischem T. In einer späteren Aufnahme (27. 11. 57) waren die typischen Veränderungen noch stärker ausgesprochen, jetzt auch mit Abwandlungen in den Brustwandableitungen verbunden: Auftreten eines QS mit kuppelförmigem ST und negativem T in Abltg. V_1 u. V_2, T auch negativ in Abltg. V_3—V_6 und J (Nehb).

Im Januar 1958 hatte die Kranke eine heftige Grippe mit Fieber bis zu $39^{5\circ}$ (oral). Am frühen Morgen des vierten Krankheitstages war die Temperatur zur Norm abgefallen. Nach einem Einlauf begab sich die Kranke in den Baderaum. Bereits auf dem Wege stellte sich heftiger Schwindel ein. Im Augenblick der Verrichtung trat eine schwere Ohnmacht ein, etwa zehn Minuten dauernd. Nach Wiederkehr des Bewußtseins wurde nicht über Herzschmerz geklagt. Eine halbe Stunde später betrug der systolische BD 80 mm, der diastolische war noch unmeßbar niedrig; im Laufe des folgenden Tages Anstieg des BD auf 110/55 mm, der Temperatur auf $37^{5\circ}$. Die Herztöne wurden zunehmend schwächer, das systolische Geräusch verschwand völlig, es kam zu einer hochgradigen beidseitigen Lungenstauung. Diese Erscheinungen behoben sich allmählich im Laufe von zwei Wochen, das systolische Geräusch stellte sich wieder ein, stärker als zuvor und zeitweise musikalisch. Das einige Tage nach dem Ohnmachtsanfall geschriebene EKG (25. 1. 58) zeigte einen Linksblock, der jedoch in den jeweils auf die zahlreichen ventrikulären Extrasystolen nach kompensatorischer Pause folgenden Komplexen abwesend war (intermittierender Block). In einem späteren EKG (6. 2. 58) war der Block auch in Abwesenheit von Extrasystolen nur intermittierend vorhanden; hier waren in den Abl. 3 und aVF (und diesmal auch in Abl. 2) erneut die Konturen eines f r i s c h e n Hinterwandinfarktes bemerkbar, in einem dritten EKG wieder völlig überdeckt vom Linksblock. In der Folgezeit, nach zwischenfallsfreier Rekonvaleszenz, beklagte sich die Kranke über Schwindelanfälle beim Aufstehen vom Bett, insbesondere am frühen Morgen. D i e d a r a u f h i n w i e d e r h o l t a n g e s t e l l t e n T e s t v e r s u c h e e r w i e s e n a u c h b e i d i e s e r P a t i e n t i n e i n e o r t h o s t a t i s c h e H y p o t o n i e : Abfall des BD von 145/70 bzw. 130/60 mm im Liegen auf 100/70 bzw. 95/60 mm im Stehen. Damit war das dauernde Bestehen dieser Störung der Blutdruckregulation bereits vor Eintritt des letzten Myokardinfarktes zwar nicht erwiesen, aber den Umständen nach äußerst wahrscheinlich gemacht.

E p i k r i s e : Bei einer 72j. Frau mit labilem Hochdruck trat bei vorbestehender Koronarerkrankung ein Hinterwandinfarkt auf, ausgelöst durch Magenüberlastung. Elf Wochen später kam es beim ersten Aufstehen nach einer fieberhaften Erkrankung während der Entleerung eines Darmeinlaufs zu einem hochgradigen Blutdruckabsturz mit Ohnmacht. Während dieses Anfalls von orthostatischer Hypotonie trat völlig schmerzfrei und mit geringer Temperatursteigerung eine abermalige Infarzierung der Hinterwand mit Linksversagen auf, elektrokardiographisch charakterisiert durch intermittierenden Linksblock und durch Infarktkontur in den nicht blockierten Komplexen. In der Folgezeit konnte das dauernde Bestehen einer orthostatischen Hypotonie durch Testversuche erwiesen werden und machte sich auch klinisch durch zerebrale Erscheinungen bemerkbar.

C. E r ö r t e r u n g

In den vorliegenden Krankengeschichten sind drei Krankheitsverläufe beschrieben, bei denen ein Myokardinfarkt durch einen Anfall von orthostatischer Hypotonie ausgelöst wurde.

Die Beweisführung, daß die Infarkte tatsächlich durch orthostatische Hypotonie ausgelöst wurden, gründet sich auf die folgenden Gegebenheiten: 1. In jedem Falle erfolgte die Infarzierung im Augenblick des Erhebens vom Bett (Orthostase), und zwar von zerebralen Erscheinungen der arteriellen Hypotonie begleitet; 2. in jedem Falle war das dauernde Bestehen einer orthostatischen Hypotonie mit zerebralen Erscheinungen auch unabhängig von der Infarktepisode nachgewiesen, bei zwei Kranken bereits vorher, bei der dritten erst später. Bei zwei Kranken waren auch der Infarzierung vorausgehende Anfälle von orthostatischer Hypotonie von kardialen Erscheinungen begleitet. Eine Rhythmusstörung als mögliche Ursache der Hypotonie war nur bei einem Kranken im Verlauf des terminalen Anfalls vorhanden; jedoch waren bei diesem Anfälle von orthostatisch bedingter Koronarinsuffizienz ohne Rhythmusstörung vorausgegangen. Bei allen drei Kranken war ein bestehender oder gerade vorausgegangener

Fieberzustand als begünstigendes Moment des orthostatischen Blutdruckabfalles hinzugekommen. Diese Wirkung erhöhter Außentemperatur und des Fiebers ist bekannt und erklärt sich durch die Konkurrenz antagonistischer Kreislaufregulationen, die unter diesen Umständen eintritt, der peripheren Vasokonstriktion im Dienste der Blutdruckregulierung und der Vasodilatation als Mittel der Temperaturregulation. In der letztbeschriebenen Beobachtung begünstigte weiterhin die plötzliche Verminderung des Abdominaldruckes durch die Entleerung eines Einlaufes den Anfall von orthostatischer Hypotonie. In allen drei Fällen war somit der den Infarkt auslösende Anfall von Hypotonie durch eine besondere Konstellation ursächlicher Momente bedingt, entstanden auf dem Boden einer bereits vorher bestehenden, dauernden orthostatischen Störung der Blutdruckregulation, deren katastrophales Ausmaß allerdings im gegebenen Augenblick erst durch die Mitwirkung weiterer Faktoren zustande kam.

Mit den vorstehend mitgeteilten Krankengeschichten kommt die orthostatische Hypotonie als neues Moment zu den bereits bekannten Auslösungsmechanismen des Myokardinfarktes hinzu. Da diese Störung der Blutdruckregulierung nach unseren Untersuchungen bedeutend häufiger ist, als bisher vermutet *(Mainzer* [3]), und in der Mehrzahl der Fälle asymptomatisch bleibt, dürfte ihre Rolle bei der Auslösung des Myokardinfarktes nicht zu vernachlässigen sein, vor allem unter Bedingungen, wo zusätzliche Faktoren wirksam werden.

Schrifttum: 1. Master, A. M., Dack, S. u. Jaffé, H. H.: J. Amer. med. Ass., 109 (1937), S. 546. — 2. Mainzer, F., Cardiologia, 16 (1950), S. 288. — 3. Mainzer, F.: Orthostatischer Blutdruckabfall im Gefolge des Schlaganfalls und bei cerebraler Arteriosklerose; Postorthostatische und orthostatische arterielle Hypertonie; Nervenarzt, im Druck. — 4. Paterson, J. C., J. Amer. med. Ass., 112 (1938), S. 895. — 5. Paterson, J. C., Arch. Path., 25 (1938), S. 474. — 6. Schrade, W., Med. Welt, 12 (1938), S. 992.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. Fritz Mainzer, 63, Av. El Horreya, Boite Postale 1307, Alexandrien/Ägypten.

DK 616.127 - 005.8 - 02 : 616.12 - 008.331.4

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Bonn (Direktor: Prof. Dr. med. *F. Tiemann*)

Das Wirbelsäulenganzaufnahmeverfahren vom Standpunkt des Internisten

von WERNER KUNERT

Zusammenfassung: Die Erwartungen, welche von der Wirbelsäulenforschung in Rö.-Ganzaufnahmen gesetzt worden sind, wurden nicht erfüllt. Eine Ausnahme stellen die rein orthopädischen Anzeigen dar. Die wenigen Befürworter anderer Fachrichtungen vermögen als Plus immer nur die naturgetreue Erfassung der Statik hervorzukehren. Das entspricht der Sachlage, nur darf über dem großen Bogen der Fehlhaltungen, Verkrümmungen bzw. Verformungen des Rückgrates nicht die subtile Analyse der einzelnen Bewegungssegmente vergessen werden. Der Ganzaufnahme mangelt als entscheidender Nachteil die scharfe Strukturzeichnung. Um den Kranken keiner unnötigen Strahlengefährdung auszusetzen, hat das Verfahren daher eine streng umschriebene Anwendung, und man wird ihm in den meisten Fällen detaillierte Aufnahmen vorziehen.

Summary: The hopes that were set by research on the complete radiograph of the entire spine have not been fulfilled. The only exceptions are purely orthopedic indications. The few authors in other medical branches who favour this procedure can only emphasize the advantage of an accurate demonstration of the statics. This complies with the facts, however, when judging the large scale of faulty postures, crookedness, and malformations of the spine, subjection of the individual segments of the movements to a subtle analysis must not be forgotten. The greatest disadvantage of the complete radiograph of the spine is the lack of a clear demonstration of structures. The employment of this procedure is strictly limited in order to avoid an unnecessary and dangerous exposure of the patient to radiation. Therefore, detailed radiographs are preferable in most cases.

Das technische Problem der Anfertigung von Wirbelsäulen-Ganzaufnahmen darf heute nach Vorarbeiten auf diesem Gebiete *(Baer* 1915, *Jaeger* 1928, *Janker* 1934) praktisch als gelöst betrachtet werden. Die Grundidee entwickelte sich — abgesehen vom technisch Reizvollen — aus dem Bestreben heraus, Fernaufnahmen mit nahezu parallelem Strahlengang zu erhalten. Durch Spezialaufnahmen dieser Art sollten Systemerkrankungen des Skelettes leichter zu diagnostizieren sein. Neue Ausblicke für die Erb- und Konstitutionsforschung eröffneten sich. Die Erfassung der menschlichen Haltung, ein Zentralproblem der Orthopädie, schien durch eine objektive röntgenologische Darstellung erleichtert zu werden.

Schon vor 30 Jahren wies *M. Lange* auf den Einfluß pathologisch veränderter Kreuz-Darmbein-Gelenke für die Wirbelsäulenstatik hin. *Güntz* und *Junghanns* forderten Wirbelsäulenaufnahmen beim stehenden Patienten, möglichst mit Darstellung der gesamten Wirbelsäule einschließlich Becken und Kopf.

Das Interesse an der WS-Übersichtsaufnahme erlahmte s. Z. aber rasch wegen der in vieler Hinsicht unzulänglichen Ergebnisse. Neu geweckt wurde es durch apparative Verbesserungen (*Buchholz* 1954, *Schlegel* 1955, *Edinger, Gajewski* u. *Gepp* 1956, *Raspe* 1956, *Leger* 1957). Amerikanische Chiropraktoren sowie der Schweizer *Illi* hatten die Röntgentechnik allerdings viel früher vervollkommnet, ohne jedoch ihre Verfahren bekanntzugeben.

Um die unterschiedliche Strahlendichte der einzelnen WS-Abschnitte bzw. der vorgelagerten Weichteile auszugleichen, sind einerseits besondere Blenden konstruiert, zum anderen Spezialfolien entwickelt worden. Nach übereinstimmendem Urteil zeitigt das bei *Siemens* (von *Gajewski*) ausgearbeitete Verfahren bisher die besten Aufnahmen. Man benötigt hierzu einen Sechsventilröhrenapparat mit Drehanodenröhre, ein Spezialstativ mit eingebautem, motorisch bewegtem Streustrahlenraster und zum Dickenausgleich eine an der Tiefenblende angeordnete rotierende Ausgleichsblende. Nachteilig für eine verbreitete Anwendung dieses Verfahrens ist der relativ hohe Anschaffungspreis der Zusatzgeräte. Die rein technischen Anforderungen an ein geschultes Röntgenpersonal sind zwar nicht hoch; Ganzaufnahmen lassen sich zeitlich aber nur außerhalb des täglichen Routinebetriebes durchführen.

Im neueren deutschen Schrifttum existieren bisher noch wenige Arbeiten über WS-Ganzaufnahmen. In ihnen wird hauptsächlich die methodische Entwicklung erwähnt und auf technische Einzelheiten eingegangen *(Edinger, Gajewski* u. *Gepp, Viernstein* u. *Hipp).* Arbeiten rein klinischen Inhaltes treten demgegenüber zurück; meist wird erst am Schluß auf die Bedeutung, die Aussage- und weitere Entwicklungsmöglichkeiten des Verfahrens hingewiesen *(Leger, Heine* u. *Raspe, Sollmann, Schlegel).*

Ganzaufnahmen ersetzen ältere orthopädische Meßmethoden sowie Zeichenapparate, welche die Gestalt des Rück-

grates ermitteln und damit auch die Haltung des Menschen erfassen sollten. Früher gehörte das Problem der menschlichen Haltung ausschließlich zum Interessengebiet anatomischer Forschung *(H. Virchow, R. Fick)*. — In jüngster Zeit wurde es geradezu zum Gegenstand philosophischer Betrachtungen: Nach *Buytendijk* ist die Haltung bedingt durch die Mechanik des Stehens und durch eine Reihe von Haltungsreflexen, nicht zuletzt ist sie aber Ausdrucksform des Seelischen.

Braune u. *Fischer* stellten bei Untersuchungen an Leichen und am Lebenden den **Begriff der Normalhaltung** auf, bei der der Körperschwerpunkt in einem Punkt, etwa $2^1/_2$ cm vor dem 2. Sakralwirbel, liegt und die Schwerelinie durch den Porus acusticus verläuft, um nach Überschneidung der Dorsalkyphose sowie Berührung des Promunturiums in der Aufstellfläche der Füße zwischen den sog. *Chopart*schen Gelenken zu verlaufen. Ohne jede Anspannung von Muskeln und Bändern soll sich der Körper hierbei im Gleichgewicht befinden. Die von *Stoffel* aufgestellten Haltungstypen des Erwachsenen zeigen jedoch, wie selten diese „Normalhaltung" ist und wie bereits verschiedene Rückenformen das Haltungsbild variieren. Neben den passiven Kräften der Wirbelsäule wirken sich die Muskelmassen sowie krankhafte Veränderungen des Brust-Bauch-Raumes haltungsbildend aus, indem diese Faktoren eine Schwerpunktsverlagerung des Körpers nach vorn oder nach hinten verursachen.

Um eine Wiedergabe der natürlichen Verhältnisse zu bekommen, darf der jeweilige Haltungstyp des Patienten bei den Aufnahmen nicht korrigiert werden. Es soll im Rahmen einer statisch-funktionellen Diagnostik die Gewohnheitshaltung *(Gutmann)*, eine gelöste Haltung *(Buytendijk)* eingenommen werden, unter der man die völlig entspannte und ungezwungene Haltung versteht, die sich stets in gleicher Weise einzustellen pflegt.

Zur statischen Auswertung von Ganzaufnahmen errichten *Heine* u. *Raspe* auf dem a-p-Bild durch die Dornfortsatzleiste des 2. Sakralwirbels, auf dem Seitenbild durch den Mittelpunkt der Kreuzbeinbasis, das Lot als sog. Körperschwerpunktachse. *Schlegel* vertritt demgegenüber die Auffassung, das Körperlot müsse nicht von der Aufstellfläche der Füße nach kranial errichtet werden, die Achse der Wirbelsäule liege vielmehr zwischen den Endpunkten: Epistropheuszahn und Krümmungsscheitel der Hüftgelenkspfanne.

Diese Körperschwerpunktachse kann mit Hilfe eines verstellbaren, beschwerten Bleidrahtes, den man jeweils hinter dem Patienten anbringt, auf den Film projiziert werden. Sie läßt sich aber auch später zugleich mit der WS-Krümmungskurve (= Linie, die sämtliche Wirbelkörpermittelpunkte verbindet) und dem Krümmungslot einzeichnen. Diese beiden Methoden halte ich für praktischer als die bei dem Siemens-Gerät entwickelte Anordnung eines Koordinatennetzes, welches, aus feinen Drähten bestehend, im Film einbelichtet ist.

Als unbestrittener Vorteil der Röntgen-Ganzaufnahme gegenüber den unterteilten Aufnahmen gilt mit Recht die Berücksichtigung und naturgetreue Wiedergabe der statischen Verhältnisse und Besonderheiten. Die bisherige Aufnahmetechnik im Liegen vermochte die tatsächliche Wirbelsäulenform nicht richtig darzustellen. Lordotische oder kyphotische Krümmungen wurden entweder verstärkt profiliert oder lagerungsbedingt „ausgeglichen" wiedergegeben.

Das Verfahren der Ganzaufnahme eignet sich vor allem für orthopädische Fragestellungen. Es ist brauchbar:

1. für die Beurteilung frontaler Haltungsänderungen. Grad und Häufigkeit von Skoliosen sowie von sagittalen Verformungen (Kyphosen) lassen sich genau erfassen (Abb. 1*)),
2. zur Kontrolle konservativer oder operativer Behandlungsergebnisse bei Skoliosen,
3. in der Unfallmedizin und für Begutachtungen.

Eine Erweiterung dieser Indikationsgebiete wird aber kaum möglich sein, da den Vorteilen auch Nachteile gegenüberstehen: Hierzu zählt namentlich die mangelhafte Detailerkennbarkeit. Kontrastreiche Aufnahmen mit guter Durchzeichnung aller drei WS-Abschnitte lassen sich immer nur bei schlanken Personen erzielen. Die Wirbelstrukturen gelangen im a-p-Bild stets besser zur Darstellung als im Seitenbild (Abb. 2 u. 3).

Mit zunehmender Körperdicke werden die Ergebnisse schlechter. Aus diesem Grunde entfällt auch trotz der apparativen Verbesserung ein früher erhofftes Indikationsgebiet der Ganzaufnahmen, die Erkennung von generalisierten Skeletterkrankungen. Teilaufnahmen eines WS-Abschnittes oder ausgeblendete Spezialaufnahmen sind für diesen Zweck, auch bei der Suche nach metastatischen Prozessen, vorzuziehen.

Technisch nachteilig wirken sich bei Ganzaufnahmen auch die langen Belichtungszeiten aus, welche notwendig sind, um gut beurteilbare Bilder zu erhalten. Obwohl durch die am Aufnahmestativ angebrachten Kopf- und Körperstützen eine weitgehende Fixierung stattfindet, gibt es doch bei älteren oder unruhigen Kranken gelegentlich unscharfe Aufnahmen. Bevor man sich zur Wiederholung ungenügend belichteter oder verwackelter Aufnahmen entschließt, muß sorgfältig geprüft werden, ob im Einzelfall eine erneute Strahlenbelastung zu verantworten ist.

Auf diesen Punkt der Strahlengefährdung kann nicht nachdrücklich genug verwiesen werden. Man erlebt es nicht selten, daß Kranke Stapel von Röntgenbildern mitbringen oder über eine Vielzahl von Röntgenuntersuchungen berichten. Überweisungen zur Röntgenaufnahme erfolgen manchmal in Unkenntnis der Möglichkeiten und Grenzen des Verfahrens. Vielfach verlangen die Kranken aber selbst Röntgenaufnahmen; sie befürchten ein ärztliches Versäumnis, wenn nicht nach der Ursache irgendeiner Schmerzkrankheit auch röntgenologisch gesucht wird.

Der Arzt ist für den **Strahlenschutz** verantwortlich. Zur klaren Indikationsstellung gehört die Aufklärung, daß dem Gewinn einer Röntgenuntersuchung ein gewisses Risiko gegenübersteht. Oberstes Gebot ist der Strahlenschutz der Keimzellen im fortpflanzungsfähigen Alter. Die Termine vorausgegangener Durchleuchtungen bzw. Aufnahmen werden daher von uns genauestens registriert. Es empfiehlt sich auch der Gebrauch eines Stempels, welcher eine zeitlich begrenzte Sperrung vorsieht, sofern der Patient gefährdet erscheint.

Die Kenntnis der Verschleißerscheinungen an der Wirbelsäule, aber auch die an die Technik gestellten Erwartungen erklären zum guten Teil die zunehmende Frequenz von Röntgenuntersuchungen. Manche Aufnahme könnte durch eine genaue klinische Untersuchung gespart werden. Dafür zwei Beispiele:

Ein **Lumbago- oder Ischiassyndrom** läßt im jugendlichen Alter keinerlei Rö.-Veränderungen an der WS erwarten. Eine Rö.-Untersuchung ist nur erforderlich und gerechtfertigt, wenn eine Spondylitis oder ein anderweitig destruierender Prozeß differential-diagnostisch in Betracht gezogen werden muß. — Im höheren Alter, wo der Faserknorpel der Bandscheibe regressive Umgestaltungen erleidet, erkennt man zwar die Degeneration einer Bandscheibe an ihrer Höhenabnahme, aber selbst hier ist das Röntgenbild für die Vermutungsdiagnose zum Beispiel eines Prolapses entbehrlich. 1. läßt sich die Diagnose allein mit Hilfe der klinisch-neurologischen Symptomatik stellen — 2. gibt es auch Verschmälerungen des Zwischenwirbelraumes als Zeichen einer Degeneration ohne klinischen Krankheitswert.

Ein weiteres Beispiel aus dem Formenkreis degenerativer WS-Veränderungen ist die **Osteochondrosis cervicalis**. Im jugendlichen Alter kommen Nervenwurzelreizungen selten vor. Erst mit fortschreitendem Lebensalter jenseits des 40. Lebensjahres entwickeln sich (dorsolaterale) Exostosen der HWS als entscheidendes (mechanisches!) Moment für die zervikale Neuralgie. Somit bringen HWS-Aufnahmen in jüngeren Jahren kaum eine diagnostische Hilfe bei der Suche nach der Ursache von Schmerzkrankheiten, es sei denn, daß traumatische, entzündliche oder tumoröse Vorgänge ausgeschlossen werden müssen.

Diese Einschränkungen zur Indikation von unterteilten WS-Aufnahmen gelten erst recht für Ganzaufnahmen, wo sogar Filmgrößen von 30×90 cm Verwendung finden. Hierbei ist die Strahlenbelastung höher als bei kleineren ausgeblendeten Aufnahmen.

Eigene Messungen der den Körper treffenden Strahlenmengen, ausgeführt am *Siemens-Reiniger*-Wirbelsäulenganzaufnahmegerät in

*) Die Abb. befinden sich auf S. 1840

Verbindung mit dem DA 1000 (Rotalex 2/30 S) der Firma *C. H. F. Müller* ergaben bei mittelstarken Patienten folgende Werte:*)

1. a-p-Aufnahme		2. seitl. Aufnahme	
Fokusfilmabstand	3 m	Fokusfilmabstand	3 m
Blendenscheibe	5	Blendenscheibe	11
Belichtungszeit	3,2 Sek. (!)	Belichtungszeit	5 Sek. (!)
Spannung	92 kV	Spannung	106 kV
Stromstärke	140 mA	Stromstärke	100 mA
	= 0,5 r		= 0,8 r

Es handelt sich bei einer Röntgenstrahlenmenge von 0,5 bzw. 0,8 r um eine nicht unerhebliche Dosis, wenn man bedenkt, daß bei der Ganzaufnahme die Gonaden stets direkt im Strahlenfeld liegen.

Bei der Durchsicht unserer 68 Ganzaufnahmen fanden wir erneut bestätigt, daß es sich bei den Bandscheibenschädigungen nicht — wie so oft behauptet — um ein generalisiertes Geschehen handelt, welches die Wirbelsäule als Gesamtorgan betrifft oder gar in jedem einzelnen Bewegungssegment gleichmäßig und gleichartig fortschreitet. An einem großen Untersuchungsgut wurde zu dieser strittigen Frage bereits früher Stellung genommen *(Kuhlendahl* u. *Kunert)*. Es gibt keine „Systemerkrankung" der Bandscheiben! Zwischen der Lokalisation höhergradiger Verschleißveränderungen und den Schwerpunkten der funktionsmechanischen Belastung besteht vielmehr eine absolute, unmittelbare Abhängigkeit. An der Halswirbelsäule lokalisieren sich deformierende Röntgen-Veränderungen vorwiegend bei C 5/6 und C 6/7, im Bereiche der Lendenwirbelsäule bei L 4/5 und L 5/S1. An diesen Stellen befindet sich auch nach *de Sèze u. Mitarb.* sowie *Bakke* das größte Bewegungsausmaß.

Weiterhin kann mittels der Ganzaufnahmen der Nachweis geführt werden, daß die sog. Steilstellung der HWS meist keinen pathologischen Befund darstellt. Sie darf nicht ohne weiteres als Frühzeichen einer Spondylochondrose angesehen werden, wie es von verschiedenen Seiten behauptet wird.

Ein Steilstand der HWS kann natürlich allein durch fehlerhafte Einstellung des Kopfes verursacht werden. Im übrigen aber stellt die Steilstellung einen kompensatorischen Ausgleich des HWS-Abschnittes gegenüber der Brustwirbelsäule dar. Ursache dieser Selbstkorrektur der Haltung ist regelmäßig eine verminderte Kyphosierung der BWS, der sog. Flachrücken. Die Steilstellung ist also nicht das Resultat von beginnenden Verschleißerscheinungen am Bandscheibengewebe. Vielmehr ergibt sich diese Haltungsänderung aus der Abflachung der Kyphose, d. h. aus dem primären Haltungsaufbau der gesamten Wirbelsäule (Abb. 4).

Schlegel hat den Versuch unternommen, die seelische und körperliche Haltung bei Kranken mit endogener Depression in Korrelation zu bringen und zur Erfassung dieser Wechselbeziehungen das Ganzaufnahmeverfahren propagiert. Obwohl nachgewiesen werden konnte, daß eine Besserung der Geisteshaltung mit einer Änderung der Körperhaltung einhergeht und damit der visuelle Aspekt auch röntgenologisch objektiviert werden konnte, so dürfte doch diese Art der Beweisführung mehr wissenschaftliches als praktisches Interesse verdienen.

*) Verwendet wurde der Siemens-Universaldosismesser Nr. E 3 — X 4 500 mit Spezial-Ionisationskammer.

Bei der Analyse von Ganzaufnahmen werden natürlich nicht nur die Skelett-, sondern auch die Weichteilstrukturen beurteilt. Man erhält infolge des 3-m-Abstandes einen nahezu parallelen Strahlengang, so daß die Aufnahmen auch zur Beurteilung der röntgenologischen Herzgröße sowie der tatsächlichen Größe beispielsweise von Leber, Milz und Nieren herangezogen werden können. So vielversprechend dieser Gesichtspunkt für den Internisten zunächst zu sein scheint, so viele Einschränkungen müssen gemacht werden: Zunächst kann man allein auf Grund der Herzgröße kein sicheres Urteil darüber abgeben, ob ein Herz gesund oder krank ist, da nach den Untersuchungen von *Dietlen, Zdansky, Weber, Ludwig, Rautmann u. a.* völlig gesunde Herzen groß und klein sein können und schwerkranke Herzen normal groß. Mit Hilfe neuerer Verfahren (Herzkatheterismus, Kymographie etz.) läßt sich auch weit sicherer entscheiden, ob ein Herz gesund oder krankhaft verändert ist. — Die früheren Meßverfahren zur Bestimmung der Herzgröße sind heute in den Hintergrund getreten, weil sie immer nur ein Wahrscheinlichkeitsurteil *(Rautmann)* abgeben konnten.

Das gleiche gilt für die Größenbestimmung abdomineller Organe. Palpatorisch kann nicht immer entschieden werden, welche Größe die Leber oder Milz besitzen. Unter den genannten Aufnahmebedingungen läßt sich zwar die tatsächliche Größe am genauesten ermitteln, aber auch bei diesen Organen ist eben die Größenbestimmung nur ein zweitrangiger diagnostischer Hilfsfaktor. Entsprechend seiner Wertigkeit wird man noch nicht die Indikation zu einer Ganzaufnahme herleiten.

Diese Beispiele seien erwähnt, um zu zeigen, daß auch vom Standpunkt der inneren Medizin das Ganzaufnahmeverfahren keine Erweiterung seiner bisherigen Indikationen erfahren kann.

Schrifttum: Baer: zit. nach Jaeger. — Bakke, S. N.: Acta radiol. Suppl. XIII, Stockholm (1931). — Braune, W. u. Fischer, O.: Über d. Schwerpunkt d. menschl. Körpers. Abh. d. Königl. Sächs. Wiss. 1889; Bestimmung d. Trägheitsmomente d. menschl. Körpers u. seiner Glieder. Abh. d. Königlich Sächs. Wiss. (1892). — Buchholz: Z. Orthop. Bd. 84 (1954), S. 206. — Buytendijk, F. J. J.: Allgemeine Theorie d. menschl. Haltung u. Bewegung, Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg (1956). — Dietlen, H.: Herz u. Gefäße im Röntgenbild (Leipzig 1923). — Edinger, A., Gajewski, H. u. Gepp, H.: Fortschr. Röntgenstr., 3 (1956), S. 366 bis 371. — Fick, R.: Verh. Anat. Ges. Ant. Anz. Erg. XIV (1899). — Güntz, E.: Röntgenpraxis, 8 (1936), S. 73; Schmerzen u. Leistungsstörungen bei Erkrankungen d. Wirbelsäule. Enke, Stuttgart (1937). — Gutmann, G.: Neuralmedizin, 1 (1953). — Heine, K. H. u. Raspe, R.: Dtsch. Med., 4 (1957), S. 198—203. — Illi, F. W. H.: Wirbelsäule, Becken u. Chiropraktik, Karl F. Haug, Ulm/Donau (1953). — Jaeger, W.: Röntgenpraxis, 3 (1931), S. 380 und 4 (1932), S. 193; Über Fernaufnahmen d. Wirbelsäule, Röntgenpraxis, 5 (1932); Über die Technik d. Wirbelaufnahmen, Agfa-Rö.-Blätter, 4 (1933). — Janker, R.: Röntgenganzaufnahmen d. Menschen, J. A. Barth, Leipzig (1934). — Junghanns, H.: Die gesunde u. die kranke Wirbelsäule i. Röntgenbild u. Klinik, Thieme, Stuttgart (1957). — Kuhlendahl, H. u. Kunert, W.: Teil I, Medizinische (1954), S. 449—453; Teil II, Medizinische (1956), S. 1596—1601; Teil III, Medizinische, im Druck. — Lange, M.: Handb. d. Neurologie, Bd. X, S. 9, Springer, Berlin (1936). — Leger, W.: Orthop., 88 (1956), S. 145—151. — Ludwig, H.: Fortschr. Röntgenstr., 59 (1939), S. 1—52. — Oeser, H.: Wissen u. Praxis, April (1958), S. 3—10. — Rautmann, H.: Die Untersuchung u. Beurteilung d. röntgenolog. Herzgröße, Steinkopf-Verlag, Darmstadt (1951). — Raspe, R.: Fortschr. Röntgenstr., 85 (1956), S. 106; Technik d. Röntgenganzaufnahmen d. Wirbelsäule (In H. Junghanns: Röntgenkunde u. Klinik vertebragener Krankheiten, Hippokrates, Stuttgart 1956). — Schlegel, K. F.: Verhandl. d. Dtsch. Orthopäd. Gesellsch., 43. Kongr. 1955, Ferd. Enke, Stuttgart (1956). — Schlegel K. F. u. Dierks, M.: Z. Orthop., Bd. 88 (1957), S. 451. — De Sèze, Djian et Abdelmoula: Rev. du Rhumat., 18 (1951), S. 111. — Sollmann, A. H.: Münch. med. Wschr., 41 (1955), S. 1365—1366. — Viernstein, K. u. Hipp, E.: Orthop., Bd. 89 (1957), S. 188—193. — Virchow, H.: Verh. Anat. Ges. Gießen (1909). — Zdansky, E.: Z. klin. Med., 131 (1936), S. 112.

Anschr. d. Verf.: Oberarzt Dr. W. Kunert, Medizinische Univ.-Poliklinik, Bonn, Wilhelmstr. 35—37.

DK 616.711 - 073.75

Aus der Medizinischen Klinik des St.-Johannes-Hospitals Dortmund (Chefarzt: Prof. Dr. W. *Nagel*)

Beitrag zur zufälligen Darstellung von Gallenwegen nach operativer Fistelbildung

von WIGBERT FRANKE

Zusammenfassung: Auf Grund fast kompletter Darstellung der intra- und extrahepatischen Gallenwege mit Bariumbrei durch eine operativ angelegte Duodenalfistel anläßlich einer Magen-Darm-Durchleuchtung wird zur Frage der Anlegung einer operativen Gallengangsfistel (Choledochoduodenostomie) Stellung genommen. Der Einschränkung dieses Eingriffes auf strengste Indikation wird wegen der möglichen postoperativen Komplikationen das Wort geredet. Genaue Kenntnis des normalen und anormalen Verlaufes der größeren Gallenwege durch den Operateur ist hierzu Voraussetzung, ferner die Beherrschung der operativen Kontrastdarstellung des Gallengangssystems. Bei entzündlichen Veränderungen der Gallenwege durch chron. Entzündung der Gallenblase wird die frühe Operation der Gallenblase angeraten, da chron. Entzündungen der Gallenwege weder operativ noch durch die moderne antibiotische Behandlung sicher zu beherrschen ist. Zusammenarbeit mit dem Internisten, der in der Regel die Nachbehandlung übernimmt, ist im Interesse der Pat. angezeigt, und die Beherzigung des klassischen Zitats, wie in vielen Fällen, so auch hier voll gerechtfertigt: Quidquid agis, prudenter agas, et respice finem!

Summary: The question of the application of an operative bile-duct fistula (choledochoduodenostomy) is discussed on the basis of an almost complete demonstration of the intrahepatic and extrahepatic bile-ducts with barium by means of an operatively applied duodenal fistula on the occasion of a radioscopy of the gastro-intestinal tract. Because of possible postoperative complications the author advocates the strict limitation of this intervention. Accurate knowledge of the normal and abnormal situation of the large bile-ducts on the part of the surgeon is necessary. This also concerns the exact technique of the operative demonstration of the gall-bladder by opaque material. In cases of inflammatory alterations of the bile-ducts due to chronic inflammation of the gall-bladder, the author advocates early operation of the gall-bladder, because chronic inflammations of the bile-ducts can be brought under control neither by surgical operation nor by modern antibiotic therapy. Cooperation with the specialist for internal diseases, who usually takes over the follow-up treatment, is necessary in the interests of the patient. Also here, as in many other cases, the classical quotation "quidquid agis prudenter agas et respice finem" is fully justified.

Über Röntgendarstellungen von Gallengängen nach Choledochoduodenostomien existieren zahlreiche Veröffentlichungen seit dem ersten Weltkrieg. Möglichkeiten zur röntgenologischen Erfassung nichtphysiologischer Verbindungen zwischen Magen-Darm- und Leber-Galle-System teilte *Beutel* 1932 mit. Einen wesentlichen Beitrag zur Anatomie und pathologischen Anatomie der extra- und intrahepatischen Gallengangssysteme leisteten in jüngster Zeit *Schmidt* u. *Guttmann* aus der Schule *Beutels* durch systematische Röntgen-Serienuntersuchungen kontrastgefüllter Leichenlebern. Ihre Arbeiten vermitteln uns besonders wertvolle Kenntnisse der normalen und variierenden Hohlraumsysteme der Leber und geben Hinweise über Möglichkeiten, gutartige und bösartige Leberkrankheiten mit Hilfe gebräuchlicher Kontrastmittel zu erkennen, wobei Dilatation der Gallenwege, sogenannte Anfärbung von Geschwülsten und Verdrängung durch diese im Vordergrund stehen.

Gehört seit Jahren die gewollte Darstellung der Gallenwege zur alltäglichen und praktisch ungefährlichen Diagnostik, so ist die **zufällige oder ungewollte Cholangiographie** nicht gerade häufig. Sie kommt u. a. zustande, wenn anläßlich von Magen-Darm-Untersuchungen Kontrastmittel oder Luft auf zumeist unphysiologischen Wegen in das Leber-Galle-System gelangen. Ursache dieser Verbindung beider Systeme können entzündliche oder maligne Veränderungen sein, als deren Folge es zu einer — wohl meist gedeckten — Perforation in das Nachbarorgan gekommen ist. *Åkerlund, Baastrup, Wichtl* u. a. beschreiben Füllung von Gallengängen durch die Papilla Vateri bei chronisch entzündlichen Zuständen in deren Bereich. Weit häufiger ist diese Kommunikation jedoch durch operative Verbindung, wie sie bei Verschluß der ableitenden Gallenwege vorgenommen wird, und man beobachtet hin und wieder nach dieser Operation im Röntgenbild Anzeichen hiervon. Eine Darstellung fast des gesamten extra- und intrahepatischen Gallengangsystems bis in die feinsten Verästelungen anläßlich einer Magenuntersuchung mit Barium gehört aber zu den Seltenheiten. Soweit wir die entsprechende Literatur der letzten Jahrzehnte überblicken, findet sich eine entsprechende Mitteilung bei *Du Mesnil de Rochemont* (1939), die die anatomischen Verhältnisse zwar in etwa gleicher Weise übersichtlich bringt, aber fast ausschließlich auf die Pars sinistra der Leber beschränkt. Diagnostisch erscheint **unsere zufällige Beobachtung** zwar ungewöhnlich, indessen nicht von grundsätzlicher Bedeutung. Therapeutisch ergeben sich aber aus ihr u. E. doch Überlegungen, die anschließend besprochen werden sollen.

Frau Agnes M., 63 J., Reg.-Nr. 41a/58, kam am 23. 12. 1957 in kachektischem Zustand moribund wegen seit Wochen bestehenden Erbrechens nach Nahrungsaufnahme in unsere Behandlung.

Wegen Verschlusses der abführenden Gallenwege an der Papilla Vateri war die Pat. 1956 cholezystektomiert worden. Eine Choledochoduodenostomie wurde damals angelegt. (Chir. Klinik des St.-Marien-Hospitals Dortmund-Hombruch, Chefarzt Dr. med. *P. Vogel*.)

S t a t u s : Diffuser Druckschmerz im ganzen Oberbauch ohne reflekt. Abwehr. Keine Ileussymptome, kein Ikterus. Oberhalb des Nabels etwa faustgroßer, harter verschieblicher Tumor, dem sich die Aortenpulsation mitteilte. Bilirubin im Serum leicht erhöht, Leberlabilitätstests unauffällig. Diastasewerte in Serum und Urin normal. Es wurde die Verdachtsdiagnose auf ein Pankreas-Ca gestellt.

Wegen zu vermutender Stenosierung im Duodenalbereich und einer sich evtl. daraus ergebenden Palliativ-Operation wurde wenige Tage nach der Aufnahme eine Magen-Darm-Passage vorgenommen, die nur im Liegen möglich war. Es füllten sich ein atonischer Magen und nach langem Zuwarten auch der Bulbus. Danach innerhalb einer Stunde keine Passage.

Zwei Stunden nach Einnahme des Kontrastbreis hatte der Magen etwa $^1/_2$ in den oberen und mittleren Dünndarm entleert. Bei weiter prallgefülltem Bulbus zeigte sich nun ein Cholangiogramm vorwiegend der Pars dextra bis in die feinsten Verästelungen mit geringer Dilatation der größeren Stämme. Eine Verbindung zwischen Bulbus und Lebergängen war aber aus technischen Gründen nicht darstellbar (Abb. 1*)).

Es wurde am nächsten Tag durch nochmalige Gabe von wenig Kontrastbrei versucht — nachdem der Magen innerhalb von $5^1/_2$ Stunden vollständig entleert hatte —, eine Verbindung von Magen-Darm und Gallengangsystem zu finden, doch ohne sicheren Erfolg. Die Füllung der Gallenwege bestand noch vom Vortage. Per ex-

*) Die Abb. befinden sich auf S. 1839

clusionem aller anderen Abschnitte wurde die Verbindung vom Bulbus aus vermutet in Form eines malignen perforativen Durchbruchs. (Abb. 2.)

Wenige Tage später kam die Pat. im Koma unter nunmehr leichten ikterischen Zeichen ad exitum.

Sektionsbefund auszugsweise (Pathol. Institut der Städt. Krankenanstalten Dortmund. Direktor: Prof. Dr. *F. Boemke*): Zustand nach alter Cholezystektomie mit operativer Fistel zwischen Duodenum und Ductus hepaticus. Adenokarzinom des Pankreaskopfes mit Stenosierung des Duodenums 4 cm distal des Pylorus. Zahlreiche frische Nekrosen im Lebergewebe. Fleckförmige, vorwiegend zentrale fein- bis großtropfige Verfettung erhaltener Leberläppchen. Subikterus der Haut und der Konjunktiven.

Diskussion: Ein zufälliges Cholangiogramm durch Kontrastbrei bei Magen-Darm-Passage oder auch nur durch Luftsäulen, die den Gallengängen entsprechen, ist, wie erwähnt, keineswegs häufig, worauf schon 1935 *Chrétien* hinwies. Bei vollständiger Stenosierung des Duodenums wäre dieser Befund einfach dadurch erklärt, daß der Kontrastbrei durch die Magenperistaltik mangels eines anderen Weges in die Choledochusfistel hineingedrückt wird. Es bestand aber trotz der autoptisch festgestellten Stenose noch eine hinreichende Durchtrittsmöglichkeit durch das Duodenum (Abb. 3 u. 4). Das Lumen der Choledochusfistel war dagegen, wie das Nativpräparat auf Abb. 4 deutlich zeigt, für eine Knopfsonde gerade durchgängig. Bei Durchsicht unseres eigenen Materials verdienen besonders die Fälle erwähnt zu werden, die trotz rascher Magenentleerung bei aufrechter Körperhaltung eine Darstellung größerer extra- und intrahepatischer Gallengänge durch Luft und Kontrastbrei erkennen lassen. Diese unsere Feststellung wird von anderen Autoren bestätigt. *Åkerlund* führte bereits 1917 die hin und wieder rückläufig von der Papilla Vateri aus zu beobachtende Füllung der Gallengänge auf eine chronische Pankreatitis zurück. Es wäre zu diskutieren, ob ein chronischer Reizzustand der Gallenwege ihre rückläufige Füllung vom Bulbus aus auch bei der **Choledochoduodenostomie** begünstigt, analog den Feststellungen *Åkerlunds, Baastrups, Engels' u. a.* Mühelos wird man sich vorstellen können, daß eine Choledochusfistel derartige Reizzustände begünstigen kann, ganz abgesehen davon, daß in vielen Fällen bei Cholezystektomie mit Choledochoduodenostomie präoperativ bereits eine chronische Entzündung der Gallenwege bestanden hat. Um Veränderungen an den Gallenwegen zu vermeiden, trat *Kalk* schon 1938 für eine möglichst frühzeitige Operation ein.

Wenn man nun bedenkt, daß nicht nur Kontrastbrei, sondern auch Speisen und Getränke unter gleichen Verhältnissen in die Gallenwege übertreten werden, so nimmt es wunder, daß trotzdem cholangitische Begleiterscheinungen oft jahrelang vermißt werden können. *Mardersteig* glaubt, daß nur eine Gallestauung in der Lage sei, Cholangitiden hervorzurufen. Auch wir wissen, daß eine Choledochoduodenostomie nicht unbedingt zu einer Cholangitis führen muß, auch nicht bei Durchgängigkeit für den Mageninhalt. Trotzdem wird man bei diesen Patienten bei genügend langer Beobachtungszeit die rezidivierenden Cholangitiden kaum vermissen. Die übereinstimmenden Angaben vieler Autoren wie auch die tierexperimentellen Untersuchungen von *Large* bestätigen unsere eigenen Erfahrungen. Wir haben in unserem Krankengut Patienten, bei denen eine Choledochoduodenostomie angelegt wurde und die seither unter schwersten rezidivierenden Cholangitiden zu leiden haben. Teilweise sind es Patienten, bei denen nach sorgfältiger Analyse der Operationsindikation und des Operationsberichtes die Anlegung einer solchen Fistel keineswegs notwendig gewesen wäre. Der Meinung *Schlegels*, die Choledochoduodenostomie habe hinsichtlich ihrer cholangitischen Folgen durch die Möglichkeit moderner antibiotischer Therapie einen ungehindert breiten Indikationsbereich, können wir aus verschiedenen Gründen nicht vorbehaltlos zustimmen. Inwieweit eine zu befürchtende Papillitis (oder Odditis) Indikation zur vorsorglichen Choledochoduodenostomie sein soll, kann im Rahmen dieser Ausführungen nicht besprochen werden, da eine einheitliche Beurteilung bisher vermißt wird und größere eigene Erfahrungen fehlen. Von den älteren Autoren weisen *Mardersteig, Horsters, Chiray* und *Lomon* sowie *Urrutia* und *Lavezzo* auf mögliche Zusammenhänge hin.

Unsere Erfahrungen können wir dahingehend zusammenfassen, daß die vielerorts routinemäßig geübte Choledochoduodenostomie bei der einfachen Cholezystektomie wegen Stein- oder Schrumpfgallenblase erhebliche Gefahren in sich birgt. Die Anlage einer solchen Fistel sollte man nur nach strenger Indikation vornehmen, z. B. wie in unserem Fall bei Papillenverschluß durch ein Pankreas-Ca. Der Gefahr eines Verschluß-Rezidivs durch unter der Operation nicht gefundene Steine könnte anders vorgebeugt werden als durch eine zur Sicherheit angelegte unphysiologische Verbindung. *Hultén, Mirizzi* und *Kalk* gaben Methoden zur intraoperativen Cholangiographie an, *Royer, Keil, Landis, Kalk, Banche, Muratori u. a.* beschrieben die laparoskopische Cholangiographie. Schließlich darf auf die schon früher von *Kehr* und *Norman* geforderte erweiterte Kenntnis der größeren normalen Gallenwege und ihrer Varianten hingewiesen werden. Durch diese Maßnahmen und Kenntnisse wird möglichen späteren Komplikationen vorgebeugt, Rezidive werden verhindert und Beschwerden im Rahmen des sog. Postcholezystektomiesyndroms können vermindert werden. Auf die operativ vielleicht belanglose, für den Pat. später aber oftmals keineswegs harmlose Choledochoduodenostomie könnte dann öfter als derzeit verzichtet werden. Die eingangs erwähnten Untersuchungen von *Schmidt* und *Guttmann* sowie frühere, wenn auch weniger systematische von *Hjortsjö* und *Nettelblad* mögen in gleicher Weise wie diese Mitteilung dazu anregen.

Schrifttum: Åkerlund: Fortschr. Röntgenstr., 25 (1917), S. 540 — Alloisio, G.: Rass. ital. Chir. Med., 4 (1955), S. 265. — Anfossi, C.: Arch. Sci. med., 100 (1955), S. 482. — Baastrup, Chr. I.: Hosp. italstidende (1937), S. 443. — Balaban, I. J.: Acta radiol., 16 (1935), S. 596. — Banche, M. u. Muratori, F.: Minerva med. (Torino) (1953), S. 1409. — Béclère, H.: Bull. Soc. Radiol., 22 (1934), S. 95. — Béclère, H. u. Porcher, P.: J. Radiol. (Belg.), 18 (1934), S. 209. — Berg, H. H.: Fortschr. Röntgenstr., 61 (1940), S. 1; Z. klin. Med., 135 (1939), S. 562. — Bernhard, F.: Dtsch. Z. Chir., 242 (1934), S. 736; Chirurg, 9 (1937), S. 201. — Beutel, A.: Röntgenprax., 4 (1932), S. 326. — Bignami, G. u. Agati, D.: Ann. Radiol. Fis. med., 8 (1934), S. 524. — Boquin, Y., Bretéché u. Gentin: Arch. Mal. Appar. dig., 42, S. 962. — Brorson, S.: Hospitalstidende (1937), S. 443. — Chiray, M. u. Lomon, A.: Presse méd. (1936), S. 300. — Chrétien et Puyo: J. Radiol., 19 (1935), S. 218. — Demel, R.: Klin. Med. (Wien), 2 (1947), S. 955. — Du Mesnil de Rochemont, R.: Röntgenprax., 11 (1939), S. 156. — Engels, H.: Med. Klin. (1934), S. 1299. — Fetzer, H.: Röntgenprax., 2 (1930), S. 308. — Gehrbrandt, E.: Gesellsch. f. Chirurg. Berlin 14. 3. 1932. — Hjortsjö, C. H.: K. fysiogr. Sällsk. handl., 59 (1948), S. 1. — Horsters, H.: Med. Klin. (1936), S. 1003. — Hultén: Zbl. Chir., 68 (1941), S. 586. — Kalk, H.: Karlsbader ärztl. Vortr., 15 (1936), S. 498; Dtsch. med. Wschr. (1938), S. 1570; Dtsch. med. Wschr. (1952), S. 590. — Kehr, H.: Die Prax. d. Gallenwege-Chirurg., München, J. F. Lehmann. — Keil, Ph. G. u. Landis, S. N.: Arch. Int. Med., 88 (1951), S. 36. — Large, A.: Arch. Surg. 65 (1952), S. 522. — Lemos Garcia, M.: Gastroenterologia (Argent.), 1 (1952), S. 49. — Mardersteig, K.: Dtsch. med. Wschr., 33 (1932), S. 1288. — Meyers, S. G., Sandweiss, D. J. u. Saltzstein, H. C.: Amer. J. dig. Dis., 5 (1938), S. 667. — Mirizzi, P. L.: Dtsch. Z. Chir., 241 (1933), S. 68; Chirurg, 9 (1937), S. 913. — Nettelblad, S. C.: Acta anat., Suppl. 20 ad Vol. 21 (1954). — Norman, O.: Acta radiol., Suppl., 84 (1951). — Odischaria, S.: Röntgenprax., 1 (1929), S. 809. — Parade, G. W.: Röntgenprax., 2 (1930), S. 366. — Popper, H. L.: Bruns' Beitr. klin. Chir., 164 (1936), S. 125. — Prévôt, R.: Röntgenprax., 5 (1933), S. 177. — Royer, M.: Fortschr. Röntgenstr., 77 (1952), S. 690; Gastroenterologia, 83 (1955), S. 110. — Saralegui, J. A.: Fortschr. Röntgenstr., 52 (1935), S. 571. — Schlegel, B.: Il Fegato, 1 (1955), S. 174. — Schmidt, H.: Dtsch. Z. Chir., 280 (1955), S. 434. — Schmidt, H. u. Guttmann, E.: Anat. Anz., 100 (1954), S. 277; Fortschr. Röntgenstr., 81 (1954), S. 283; Acta anat., 28 (1956), S. 1—92. — Urrutia, J. M. u. Lavezzo, P.: Radiology, 56 (1951), S. 80. — Wichtl, O.: Röntgenprax., 9 (1937), S. 559. — Zolnay, L.: Orv. Hetil (1956), S. 473.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. W. Franke, Dortmund, Markgrafenstr. 84.

DK 616.361 - 073.755.4

Aus der Rheinischen Landesheilanstalt Bedburg-Hau/Kreis Kleve (Direktor: Landesmedizinialdirektor Dr. med. *Polstorff*

Beitrag zur Boeckschen Sarkoidose

von F. POLSTORFF

Zusammenfassung: Es wird über eine generalisierte Erkrankung an Morbus Besnier-Boeck-Schaumann (M BBS) berichtet. Ergriffen sind das Großhirn, Lymphdrüsen des vorderen und hinteren Mediastinums, die Lungenhilusdrüsen, beiderseits etwa gleich stark, Ober- und Mittellappen der Lungen, die Milz und das Netz. Die Leber bietet den Zustand der hypertrophischen Form der Laënnecschen Zirrhose, und am linken Ober- und Unterschenkel besteht eine Osteomyelitis tbc. mit ausgedehnter Abszeßbildung. Die pathologisch-anatomischen Befunde sind eingehend beschrieben. Auf die große Ähnlichkeit der Meningoenzephalitis BBS mit der penicillinbehandelten, chronisch-tuberkulösen Meningitis wird hingewiesen wie auch auf das Zusammentreffen eines M BBS verschiedener Organe und einer spezifisch tuberkulösen Knochenerkrankung in einem Organ.

Summary: Report is given on a case of generalized disease of Besnier-Boeck-Schaumann (M BBS). Involved were: The brain, the lymph-nodes of the anterior and posterior mediastinum, the hilar glands of the lungs, equally bad on either side, the upper and middle lobe of the lungs, the spleen, and the omentum. The liver showed the picture of the hypertrophic form of Laennec's cirrhosis and the left upper and lower leg was affected with tuberculous osteomyelitis with extensive abscess formation. The pathological anatomical findings are described in detail. Reference is made to the great similarity between meningoencephalitis BBS and chronic tuberculous meningitis treated with penicillin, as well as to the coincidence of M BBS of various organs and a specific osseous tuberculous process in one organ.

Die Boecksche Sarkoidose, insbesondere ihre generalisierte Form, ist eine relativ seltene Erkrankung, die zur Zeit in lebhaftem Interesse steht. Die Mitteilung einer derartigen Beobachtung mit kurzer Krankengeschichte erscheint daher als berechtigt, zumal in dem hier geschilderten Krankheitsverlauf im Endstadium auch eine Knochentuberkulose auftrat.

Vorgeschichte und Krankheitsverlauf: Pat. ist als jüngstes von 4 Kindern 1912 geboren. 2 Schwestern, die schizophrenieartige Psychosen durchmachten, starben in Heil- und Pflegeanstalten. Bei diesen wurde eine Sarkoidose durch Sektion ausgeschlossen. — Die Jugend des Pat. bot keine Besonderheit. Nach der Schulentlassung wurde er Elektriker und schloß die Lehre mit einer Facharbeiterprüfung ab. 1934 wegen Gelbsucht 10 Wochen Krankenhausbehandlung, danach gesund. 1943 Eintritt in die Wehrmacht, 1944 Bauchschuß, wurde in einem amerikanischen Lazarett operiert, nach 1½ Jahren wegen Darmbeschwerden Nachoperation. 1946 Entlassung aus der amerikanischen Kriegsgefangenschaft. Anschließend arbeitete er kurzdauernd als Elektriker; dann war er großenteils arbeitslos. 1951, mit 31 Jahren, wegen Leberschwellung, Kopfschmerzen, Taubheitsgefühl in den rechten Gliedmaßen und Anfällen mit Zuckungen am ganzen Körper Aufnahme in einer neurologischen Klinik. Die eingehende Untersuchung mit histologischer Untersuchung eines Muskelinfiltrates des rechten Oberschenkels ergab die Diagnose: Morbus Boeck. — Die Anfälle wurden als rechtsseitige Jackson-Anfälle erkannt, eine Herdbildung in der linken Zentralregion des Großhirns vermutet. Im Laufe des Jahres 1953 äußerte Pat. religiöse und Verfolgungsideen; er kam in ein Stift zur Pflege, wo er gelegentlich (aus wahnhaften Gründen?) Schwierigkeiten in der Pflege machte. Fühlte sich besessen, glaubte, verfolgt zu werden, verweigerte gelegentlich die Nahrung. Am 9. 5. 1953 Aufnahme in eine geschlossene Anstalt: Das psychische Verhalten wurde als Schizophrenie gedeutet.

Am 15. 12. 1953 Verlegung in unsere Anstalt: Bei der körperlichen Untersuchung zeigte sich Pat. mißtrauisch, erklärte das mit den Erfahrungen, die er mit vielen Ärzten gemacht habe; „er möchte aber gerne noch etwas leben".

Die körperliche Untersuchung ergibt an krankhaften Befunden Operationsnarben der Bauchdecken, geringes Nachziehen des rechten Beines, fehlende Cremasterreflexe und geringe Hyperaesthesie der rechten Körperhälfte.

Verlauf: 9. 8. 1954. Zur Zeit regelmäßig morgens normale, abends erhöhte Temperatur. — 8. 10. 1954: Äußerst mißtrauisch und wahnhaft, gereizt und anspruchsvoll. Geht täglich mehr und mehr zurück. Anscheinend Metastasen am linken Schienbein und in der Kniekehle. — 26. 11. 1954: Unverändert fortschreitender allgemeiner Kräfteverfall. — 27. 12. 1954: Wegen der starken Infiltration des linken Oberschenkels Eröffnung von zwei kalten Abszessen, die bei der Punktion reichlich Eiter entleeren. Erregernachweis ergibt Tuberkelbazillen. — Röntgenuntersuchung: An der Grenze vom mittleren zum unteren Drittel im Oberschenkel ein gut pflaumengroßer Knochenherd. — 11. 1. 1955: In Narkose Eröffnung beider Abszeßhöhlen, Drainage. In Spezialkulturen Tuberkelbazillen nachweisbar. — 18. 1. 1555: Psychisch ist Patient sehr schwierig, mißtrauisch, äußert Vergiftungsideen, oft gereizt und unzufrieden. Eiteransammlung in der Kniekehle und am Oberschenkel nahe der Gesäßfalte. Geneninzisionen für den Eiterabfluß. — 13. 3. 1955: Patient infolge der Operation stark mitgenommen, trotz laufender Darreichungen von Herz- und Kreislaufmitteln verstorben.

Aus dem Sektionsprotokoll: Schädel: Dura leicht gespannt, Innenfläche feucht, spiegelnd. Im Längsblutleiter wenig, geronnenes Blut. Hirngewicht: 1380 g. — Brust- und Bauchhöhle: Bei Eröffnung der Brusthöhle sinken die Lungen zurück. Zentrale Kalkeinlagerungen in den Rippenknorpeln. Auf der Hinterfläche des Brustbeines, in Höhe des Handgriffes, finden sich mehrere erbsen- bis bohnengroße, verbackene, feste Lymphknoten, die auf ihrer Schnittfläche schwarzgräulich verfärbt sind. Unter diesen Lymphdrüsen finden sich auch kleinere Thymusreste. Zwerchfellstand: Rechts 5. Rippe Unter- und links Oberrand. Beide Lungen sind mit festen Strängen mit dem oberen und hinteren Brustkorb verwachsen. Die Milz ist strangförmig mit der Umgebung verwachsen, besonders mit der Magenwand und dem oberen, absteigenden Dickdarmast. — Herz: Auf der Vorderfläche epikardialer Sehnenspiegel. Herzspitze leicht abgerundet. Starke Entwicklung der Muskulatur des linken Herzens. Mäßige Abplattung der Trabekel in beiden Herzhöhlen. Herzmuskulatur blaß-gelb-bräunlich. — Lungen: Deutliche Hypostase beider Unterlappen. Mäßiges Ödem der Unterlappen, in den angrenzenden Bezirken zu Mittel- und Oberlappen von festerer Konsistenz. Linker Oberlappen sowie rechter Mittel- und Oberlappen stark geschrumpft und fest. Oberflächen derselben knollig-uneben. Interlobärspalten verwachsen. Schnittflächen der Oberlappen und des Mittellappens gräulichschwarz gefärbt und von sehr fester Beschaffenheit. Diese indurierten Bezirke gehen von den Hili strahlenförmig aus. Die Hilusdrüsen sind vergrößert, teils verbacken und fest. Auf Schnittflächen zeigen sie gräulichweiße, landkartenähnliche Zeichnung. — Milz: Größe: $17 \times 12 \times 2{,}4$ cm. Auf Schnittflächen hellbräunlich, fest, von fleischiger Konsistenz. Amyloidprobe mit Jodjodkali negativ. — Leber: Entsprechend groß, Oberfläche grobhöckerig mit trübweißlicher Beschaffenheit der Kapsel. Auf Schnittflächen hellbräunlich, körnig, stark gefeldert. Infolge starker Verhärtung des Lebergewebes schwer schneidbar. Sehr geringer Blutgehalt. — Im Netz sind vereinzelte erbsen- bis kirschgroße, feste Drüsen tastbar. Auf Schnittflächen zeigen sie weißlichbräunliche Färbung. — Pankreas: Körnelig, von hellgelber Färbung. — Halsorgane: Vergrößerung paratrachealer Lymphknoten, die zum Teil miteinander verwachsen sind. — Linker Oberschenkel: Usurierung des Knochengewebes, besonders in dem mittleren Drittel. Knochenmark hellgelb, weich, zum Teil eitrig durchzogen. — Sektion des formolfixierten Gehirns: Pia nicht nennenswert verdickt, mäßiger Blutgehalt der Piagefäße. Leichte Abplattung der Windungskup-

pen im hinteren frontalen und parietalen Bereich. Die Basisgefäße sind geringgradig verhärtet, sonst o.B. Auf Schnittflächen gut sichtbare Rinde-Markzeichnung. Mäßige Erweiterung des Ventrikelsystems. Ependym und Plexus o.B. Neben der Mantelkante im Rinde-Markgebiet der linken hinteren Zentralwindung findet sich ein knorpelharter, walzenförmiger, etwa 1½ cm langer und 1 cm dicker Körper, der im Zentrum hellgelblich, undurchsichtig erscheint und an der Peripherie mehr bläulichglasig aussieht. Das umgebende Hirngewebe erscheint im ganzen etwas weich, undeutlich, verwaschen.

Histologisch*): Lungen: Ausgedehnte epitheloidzellige Granulomatose. Zwischen diesen Herden wechselnder Befund: Emphysem, Ödem, unterschiedlich starker Kerngehalt in den Alveolen. Bei den Zellen des Alveolarinhaltes handelt es sich teils um infiltrierte Zellen, teils um desquamierte Alveolarepithelien mit mehr oder weniger starken, regressiven Veränderungen. Die Entstehung der epitheloidzelligen Erkrankung aus kleinen Knötchen, die mit lymphoiden und oft reichlich Plasmazellhöfen umgeben sind, ist eindeutig. Ältere Herde weisen starke Bindegewebswucherung auf mit Hyalinisierung und gelegentlich feiner Verfettung. Allenthalben finden sich reichlich Langhanssche Riesenzellen, oft von beträchtlicher Größe. In Bronchen hier und da Fettropfen. — Milz: Das charakteristische Bild der Milz ist durch ausgedehnte epitheloidzellige Granulomatose weitgehend zerstört. Der Aufbau des granulierenden Vorganges aus Knötchen und lymphoid-plasmazellulären Ringen, die mit Langhansschen Zellen durchsetzt sind, ist hier besonders schön erkennbar. Die Herde sind durchweg klein, die älteren zentral mehr oder weniger weit hyalinisiert. Auch hier keine Verkäsung. — Leber: Durch starke Wucherung des Glissonschen Gewebes sind größere und kleinere Lebergewebsinseln entstanden, so daß das Bild einer atrophischen Zirrhose besteht. In den verbreiterten Bindegewebszügen erhebliche Kernvermehrung und Wucherung der Gallengänge. Die Kernvermehrung ist großenteils auf Vermehung lymphoider Zellen, weniger Plasmazellen zurückzuführen. Herdförmig stärkere Entwicklung von Bindegewebe. In den Leberzellinseln wechselnd starke Lipofuszineinlagerung oder herdförmig, oft recht starke Fettspeicherung in Leberzellen. Sie liegen hier und da gelockert, stellenweise auch dissoziiert. Großenteils gehen sie unter regressiven Veränderungen zugrunde. Eine epitheloidzellige Granulomatose findet sich in zahlreich durchmusterten Präparaten nicht. — Lymphknoten: Ausgedehnte epitheloidzellige Granulomatose in den verschiedensten Altersformen mit weitgehender Hyalinose. — Oberschenkelherd: Ausgedehnte Entzündung und käsige Nekrose, eingeschlossen durch kernreiches Granulationsgewebe und kleinzellige Infiltration. Hier und da vereinzelte Langhanssche Riesenzellen (Osteomyelitis tuberculosa caseosa). — Großhirn: Herdbildung in der Umgebung der hinteren Zentralwindung: (*Nissl*-Färbung). Pia herdförmig nur wenig verdickt, saftreich und wechselnd stark kleinzellig infiltriert, oft perivaskulär besonders stark. Blutgefäße weit und stark gefüllt. Die Kernvermehrung setzt sich aus lymphoiden Zellen, Histiozyten, weniger Plasmazellen und Adventitialzellen zusammen. Zum Zentrum hin wird der Herd ziemlich scharf abgesetzt und bildet eine große, hyalin-degenerierte, zusammenhängende Fläche. Im *Nissl*-Bild erscheint diese Stelle wie ausgestanzt, im van-Gieson-Bild leuchtend rot, vgl. Abb. 1. Vereinzelt finden sich mehrkernige Zellen der *Sternberg-Paltauf*schen Art, *Langhans*che Riesenzellen jedoch nicht. Keine Nekrosen oder Verkäsungen, wenn auch nicht selten regressive Kern- und Plasmaveränderungen an zelligen Elementen allenthalben erkennbar sind. Die Herdbildung macht im gewissen Sinne einen tumorösen Eindruck, insbesondere durch den hyalinisierten Teil, der geringe Verdrängungserscheinungen am umgebenden Gewebe verursacht. Im tieferen Marklager sind perivaskuläre, sehr dichte Infiltrate, auch weiter vom Herd entfernt, häufig anzutreffen. Gegenüber den Herdbildungen in den übrigen Körperorganen ist die Ausbildung von Epitheloidzellgranulomen im Zentralnervensystem außerordentlich gering, vgl. Abb. 2 u. 3.

Besprechung der Beobachtungen und Befunde: Als Pat. sich Anfang 1951 in ärztliche Behandlung mit unbestimmten Klagen begab, waren die Krankheitszeichen an Lunge, Leber und Milz schon so kennzeichnend, daß die Diagnose Boecksches Sarkoid sofort erhoben und ein halbes Jahr später histologisch aus einem Hautherd eines Oberschenkels gesichert wurde. Es handelte sich zu diesem Zeitpunkt schon um eine generalisierte Erkrankung in Organen der Brust- und Bauchhöhle, die dann auch im Herbst 1951 Hirnstörungen auslöste. Neben Jackson-Anfällen trat eine rechtsseitige Halbseitenlähmung auf, die sich im Laufe der Zeit deutlich besserte. Nach den Krankheitszeichen mußte sich der Herd in der Gegend der linken Zentralregion befinden. Weitere Zeichen für eine Beteiligung der Hirnbasis und Hirnnerven entstanden niemals. Bemerkenswert ist aber, daß der Patient wegen psychischer Erscheinungen im Mai 1953 anstaltspflegebedürftig wurde und bis zum Tode im März 1955 blieb. Das psychische Zustandsbild, zunächst unter Depression und Beziehungsideen anlaufend, ließ anfangs eine dem zyklothymen Formenkreis zuzurechnende Psychose vermuten, im weiteren Verlauf kamen aber mehr schizophrene Symptome zur Beobachtung. Sinnestäuschungen auf allen Sinnesgebieten, Verfolgungs-, Beeinträchtigungs-, Vergiftungsideen bestimmten zeitweise stark das Handeln, das gelegentlich auch bizarre Faxen waren. Auffallend auch die strikte Weigerung wenige Tage vor dem Tode, die Angehörigen benachrichtigen zu dürfen und einen Geistlichen zu empfangen, die im Gegensatz zu seinen wahnhaften Versündigungs- und Sühnegedanken standen.

Die Frage, ob diese geistigen Störungen als Teilerscheinung der körperlichen Leiden als symptomatische Psychose zu werten oder als Ausdruck einer selbständigen Geisteskrankheit aufzufassen sind, ist nicht mit Sicherheit zu beantworten. Das Auftreten einer Schizophrenie ist im Hinblick auf die erbliche Belastung, zwei Schwestern in Heilanstalten gestorben bei Schizophrenie bzw. katatoner Erregung, naheliegend, und der Ausbruch einer Schizophrenie könnte durch das körperliche Leiden zumindest mitverursacht sein. Unwahrscheinlicher erscheint es, daß die bestehende Meningoencephalitis granulomatosa allein das psychopathologische Geschehen verursacht hat. Bezüglich der spastischen rechtsseitigen Hemiparese, der Jackson-Anfälle und generalisierten Anfälle mit Bevorzugung der rechten Körperhälfte ist die isolierte Herdbildung der Rinde in der Umgebung der linken vorderen und hinteren Zentralwindung das anatomische Substrat. Diese Herdbildung bietet den Zustand eines Tumors, der stellenweise, scharf begrenzt, das umgebende Hirngewebe vor sich her drängt, an anderen Stellen völlig ohne erkennbare Grenze sich in der Umgebung verliert. Der Zusammenhang mit der Pia ist gut erkennbar, seine Ausbreitung in Rinde und oberflächlichem Marklager deutlich. Die histologische Analyse läßt einen zu Fibrose und Hyalinisierung neigenden Entzündungsprozeß erkennen, der aber nur wenig Tendenz zum Fortschreiten, eher zum Abklingen zeigt. Dem entspricht auch die Tatsache, daß die klinischen Zeichen des Hirnherdes in den Jahren nach dem ersten Auftreten zunehmend geringer wurden und keine Exazerbationen zeigte. Die schon von einigen Autoren mitgeteilte Beobachtung der großen Ähnlichkeit zwischen den pathologisch-anatomischen Bildern chronisch-tuberkulöser, mit Penicillin behandelter Meningoenzephalitiden und der M BBS wird auch durch unseren Fall bestätigt. Bei den nach van-Gieson-Methode gefärbten Präparaten zeigt sich das besonders eindrucksvoll, und die Abbildung 3 in dem von *Schleussing* 1949 gebrachten histologischen Befunde bei der chronischen Tuberkulose der Meningen könnte einen Schnitt aus unserem Block der Meningitis BBS darstellen.

Die Organe der Brusthöhle zeigten Befallensein einiger Lymphdrüsen im vorderen Mediastinum und einiger paratrachealer Lymphdrüsen, die wenig vergrößert sind. Erheblich vergrößert und derb, großenteils miteinander verbacken, erweisen sich die Lungenhilusdrüsen, beiderseits etwa gleich stark beteiligt. Von ihnen greift der Prozeß strahlenförmig in beide Lungen, in die Ober- und den rechten Mittellappen, über, die in ihrer Konsistenz vermehrt sind. Neben derben, streifenförmigen Gewebszügen finden sich hier und da verstreut kleinere, grauweiße Herde von fester Konsistenz. — *Wurm* und *Reindell* haben zur Pathogenese des Lungenboeck über Röntgenuntersuchungen berichtet, wobei sie sich auf 130 derartige Beobachtungen beziehen. Auch sie vertreten den Standpunkt, daß die Erkrankung häufiger vorhanden sei, als es bisher angenommen wurde. Sie fanden unter 2400 Augenkranken 130mal doppelseitige Lungenhilusschwellungen, teilweise auch mit Lungenerkrankung. Auf Grund ihrer Feststellungen werden im Verlauf des Lungenboecks fast grundsätzlich zuerst die Hilusdrüsen befallen, und die Beteiligung der Lungen sei durch-

*) Die Abb. befinden sich auf S. 1839 unten

weg eine sekundäre Erkrankung. Legt man die von diesen Autoren angegebene — auch didaktisch glückliche — Stadieneinteilung des Krankheitsgeschehens zugrunde, dann würde unsere Beobachtung der kleinfleckig-retikulären Infiltration (II c) am ehesten entsprechen, wenn stellenweise auch eine stärkere Fibrose besteht, die schon zum Stadium III b zu rechnen ist. Das ist ja bei einem lange bestehenden, prozeßartig verlaufenden Geschehen auch zu erwarten, für den eine Fibrose kennzeichnend ist.

In der Bauchhöhle sind Leber, Milz und Netz in den Krankheitsprozeß einbezogen. Während die Milz typisch im Sinne epitheloidzelliger Granulomatose mit reichlich Epitheloidzellen, Riesenzellen und geringer Fibrose mit Hyalinisierung unter stärkstem Parenchymschwund verändert ist, bietet die Leber das Bild einer granulären Atrophie. Leider ist das Ausmaß der Lebervergrößerung im Beginn der Erkrankung nicht feststellbar. Sie war aber 1951 erheblich geschwollen und erreichte beim Tode des Pat. eine Verkleinerung auf „entsprechende" Größe. Histologisch ist an zahlreichen Schnitten einwandfrei nachgewiesen, daß sie an der epitheloidzelligen Granulomatose nicht beteiligt ist. Der präzirrhotische Zustand, der für die Ausbildung der Narben von Bedeutung ist, läßt sich nicht mehr erkennen. Eine stärkere Verfettung oder Hämosiderose ist jetzt nicht nachweisbar. Wohl ist die schrumpfende Wirkung des Narbengewebes und die vikariierende Hypertrophie und Hyperplasie der Parenchyminseln an dem gestreckten straffen Verlauf elastischer Fasern oft eindrucksvoll erkennbar. Der histologische Befund läßt an die hypertrophische Form einer Laënnecschen Zirrhose denken, die man als symptomatische Erkrankung bei generalisierter epitheloidzelliger Granulomatose auffassen kann, ohne allerdings den ursächlichen Zusammenhang zu kennen. Erkrankung an Tuberkulinen besonderer Art sind in der Literatur dafür angeschuldigt worden. Diese Frage ist auch bei dem pathologisch-anatomischen Befund des linken Ober- und Unterschenkels zu erwägen. Aus der Krankengeschichte geht hervor, daß seit August 1954 abendliche Temperatursteigerungen beobachtet wurden, und Pat. klagte Anfang Oktober über Schmerzen am rechten Bein. Die chirurgische Behandlung offenbarte je einen großen Röhrenknochenabszeß im Ober- und Unterschenkel. Aus dem abgesaugten Eiter wurden **Tuberkel**bazillen in Tierversuch und mikroskopisch nachgewiesen. Auch die postmortale histologische Untersuchung bestätigte den Befund eines kalten Abszesses bei tuberkulöser Osteomyelitis mit Übergreifen auf die Weichteile. — Bedauerlicherweise ist nicht mehr mit Sicherheit festzustellen, ob die erste histologische Untersuchung, die im Rahmen der Erkrankung durch Untersuchung eines erkrankten Hautstückes die Diagnose Morbus Boeck sicherte, vom linken oder rechten Oberschenkel entnommen wurde.

Immerhin bleibt auch hier das Zusammentreffen einer Boeckschen Krankheit und einer tuberkulösen Organerkrankung im gleichen Organismus beachtenswert. Denn dieser Krankheitsherd kam erst spät, als die Zerstörung schon starke Knochendefekte gesetzt hatte, zur Beobachtung. Es ist möglich, daß zunächst eine Osteomyelitis cystica, die an kleinen Röhrenknochen der Hand öfter bei Morbus Boeck beobachtet wird, vorlag und allmählich zu einer spezifischen Entzündung des Knochens und der umgebenden Weichteile führte. Für die Frage der Ätiologie (insbesondere der Diskussion um Zusammenhänge mit Tbc.) sei auf die Arbeit „Der Morbus Boeck von Lunge und Mediastinum" von *Heilmeyer, Wurm, Reindell* in dieser Wschr. 98 (1956), Nr. 5, S. 145 f., hingewiesen.

Schrifttum: Handbuch der Inneren Medizin, Moor-Stähelin, Bd. 5, 4. Aufl. (1953), Springer-Verlag. — Schleussing: Verh. dtsch. path. Ges. (1949), S. 198. — Heilmeyer, Wurm, Reindell: Münch. med. Wschr., 97 (1955), S. 1180. — Wurm-Reindell: Dtsch. med. Wschr., 80 (1955), S. 1292. — Weiteres Schrifttum beim Verf.

Anschr. d. Verf.: Landesmed.-Direktor Dr. med. F. Polstorff, Rhein. Landesheilanstalt Bedburg-Hau (Krs. Cleve).

DK 616 - 002.582

FÜR PRAXIS UND FORTBILDUNG

Über exogene Leberschäden

von GERT TAUBMANN

Zusammenfassung: Übersicht über die vielfältigen Möglichkeiten von Leberschädigung. Hinweis auf die Bedeutung der chlorierten Kohlenwasserstoffe, Typ Tetrachlorkohlenstoff und chlorierte Insektizide. Bedeutung des Additionsschadens. Insektizide als potentielle chronische Noxen. Arsenschaden als Modell. Bedeutung des Alkohols. Pilzgifte. Psychotoxische Substanzen aus pathologischem Leberstoffwechsel. Therapeutische Überlegungen.

Summary: Survey on the manifold possibilities of liver damages. Reference to the importance of chlorinated hydrocarbons, type carbon tetrachloride and chlorinated insecticides. Significance of additional damage. Insecticides as potential chronic noxae. Arsen damage as model. Significance of alcohol. Toadstool poisons. Psychotoxic substances from pathological liver metabolism. Therapeutic considerations.

Ursprünglich hieß unser Thema*): Endogene und exogene Lebernoxen. Es stellte sich aber bald heraus, daß es mit den **endogenen Noxen** seine Schwierigkeit hat. Zuverlässig endogene Leberschäden kennt man sehr wohl, aber sie sind, wie die Hämochromatose und die hepato-zerebrale Degeneration (Morbus Wilson) fermentative Mißbildungen. Für die erstgenannte zeigt dies der schöne Fall *Heilmeyers:* Diabetes, Hämochromatose, Leberzirrhose bei eineiigen Zwillingen.

*) Nach einem Vortrag in Monte Catini, Mai 1958.

Für den Morbus Wilson ist der Fermentmangel bekannt. Es fehlt das kupferhaltige Coeruloplasmin, ein Globulin mit 8 Cu-Atomen. Das Ferment katalysiert wohl seinerseits andere fermentative Reaktionen, hat möglicherweise auch Transportfunktionen. Die Wilsonsche Krankheit hat Züge einer chronischen Kupfervergiftung, wozu paßt, daß das bekannte Gegenmittel bei Metallvergiftungen, BAL (Dimerkaptopropanol, in Deutschland: Sulfactin), ebenso wie die vom Blei her bekannte Aethylendiamin-tetraessigsäure gewisse therapeutische Erfolge aufweisen. — Auch die Substitutionstherapie mit dem isolierten Ferment ist, wenigstens experimentell möglich. Allerdings werden 600—800 mg dieses schwer zu beschaffenden Körpers täglich gebraucht.

Die Beziehung „Leber - Großhirn" ist ungeklärt; auf die Möglichkeit des Entstehens psychotoxischer Substanzen vom Indoltyp bei geschädigter Leber wird später eingegangen werden. — Auf die *Eklampsie* mit ihrer Kombination von zentral-nervösen und Leberveränderungen mag hier hingewiesen werden. — Auch bei exogenen Noxen, *Metallvergiftungen* (wie Mangan, Cadmium, Thallium) findet man immer wieder Leber und Großhirn gemeinsam geschädigt. — Neuerdings werden auch *pathologische Abwandlungen von Gallensäuren* (Hydrocholansäure) als zirrhogen diskutiert, womit der Fall gegeben wäre, daß die Leber möglicherweise selbst eine lebertoxische Substanz stellen kann.

Die Zahl der **exogenen Lebernoxen** ist groß und durch die Häufigkeit des Vorkommens wie der Anwendung bedeutsam. — Als praktisches Beispiel mögen die kernsubstituierten *chlorierten Kohlenwasserstoffe* dienen, von denen das *Chloroform* allgemein bekannt ist.

Es wurde als Narkotikum, wie erinnerlich, verlassen, weil man u. a. fand, daß es eine Chloroformnarkose ohne einen (mindestens temporären) Leberschaden nicht gibt. Das Chloroform ist aber nur der klassische Repräsentant einer Gruppe von Stoffen, die als Reinigungs-, Fettlösungs- und Haarwaschmittel, aber auch als höchstwirksame *Insektizide* bekannt geworden sind. Hierher gehören Tetrachlorkohlenstoff, aber auch Dichlordiphenylchloräthan (DDT) und Hexachlorcyclohexan (Lindan), beides hochwirksame und segensreiche Insektizide.

Die Gefährlichkeit eines chlorierten Kohlenwasserstoffs hängt u. a. ab von seiner Schwerverdampfbarkeit und seiner Fettlöslichkeit. Der hochsiedende und in Wasser fast unlösliche Tetrachlorkohlenstoff ist ein Beispiel hierfür.

Er kommt unter Phantasienamen als Fleckwasser praktisch in jedem Haushalt vor. Unvorsichtige Verwendung ist durchaus als gefährlich zu bezeichnen, zumal so gut wie nie ein warnender Hinweis vorliegt. Es braucht sich dabei nicht um eine akute, dramatisch verlaufende Vergiftung zu handeln; die Summation kleiner Einzelschäden oder das Auftreffen auf eine schon geschädigte Leber sind wichtig, wie denn überhaupt die Bedeutung der *Addition von Einzelschädigungen* verschiedener Herkunft betont werden muß.

Beispiel: Fünf Personen werden mit der *Reinigung* ölverschmutzter Arbeitsanzüge betraut. Dies geschieht primitiv in der Form, daß die Stücke in einen Bottich mit Tetrachlorkohlenstoff getaucht und ausgedrückt werden. Bei den Arbeitenden kombinieren sich offenbar Inhalation und Resorption durch die Haut. Zwei von ihnen erkranken schwer, die anderen drei bleiben symptomlos. Die beiden Erkrankten sind Alkoholiker; der ältere von ihnen stirbt nach 8 Tagen, die Obduktion zeigt massive zentrale Läppchennekrose der Leber und mäßige degenerative Verfettung, außerdem eine typische distale Nephron-Nephritis, also ein hepatorenales Syndrom, wobei es eine ungeklärte Frage ist, welcher Organschaden führend ist. Der zweite, jüngere Mann kam mit erheblichem Leberschaden davon.

In einem anderen Fall wurde Tetrachlorkohlenstoff als *Haarwaschmittel* benutzt. Tod nach einiger Latenzzeit, ebenfalls unter hepatorenalem Bild. — Die Resorption dürfte hier perkutan und durch Einatmen zustande gekommen sein. — In einem dritten Fall spielte ein vierjähriges Kind im Bett mit einer Flasche *Fleckwasser*, die ausläuft und das Kissen durchnäßt. Tod nach zwei Stunden (Lungenödem). Degenerative Veränderungen fanden sich an Leber und Niere. Das Lungenödem dürfte auf die massive Inhalation zurückzuführen sein. Erstaunlich ist die schnelle Parenchymschädigung.

Das *Trinken* von Tetrachlorkohlenstoff ist nicht ganz selten, entweder durch Verwechslung (Aufbewahren in Bierflaschen) oder in Erwartung einer Rauschwirkung. Da 2—4 ccm oral bereits tödlich sein können, ist die Gefährdung groß, besonders natürlich bei schon vorhandener Leberschädigung.

Die *chronische Tetrachlorkohlenstoff-Vergiftung* ist nicht ganz selten, besonders in technischen Betrieben; die Diagnose ist schwierig, weil die Symptome unspezifisch sind — Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit — und weil bei Lösungsvermittlern oft gar nicht bekannt ist, um welche chemische Substanz es sich handelt. — Im Tierexperiment ist das Auftreten von primären *Lebertumoren* bei Ratten nach langdauernder Applikation von Minimaldosen beobachtet worden.

Die Gefährlichkeit eines chlorierten Kohlenwasserstoffes hängt außer von seiner Verdampfungstemperatur und seiner relativen Fettlöslichkeit von seinem Chlorierungsgrad ab. Die Werte liegen beim Tetrachlorkohlenstoff besonders ungünstig (siehe Tab. 1). Die vom Methan sich ableitenden chlorierten Kohlenwasserstoffe zeigen, verglichen mit den höheren Homologen eine abnorme Giftigkeit, was für die ersten Glieder der Kette auch sonst bekannt ist (Methylalkohol). — *Trichloräthylen* (C_2HCl_3) ist trotz hohem Chlorierungsgrad, hoher Verdampfungstemperatur und minimaler Wasserlöslichkeit mäßig giftig (MAK 200) und für die Leber praktisch unschädlich.

Tabelle 1

		Siedepunkt	Lösl. Wasser	MAK
Methylchlorid	$H_3C\ Cl$	—24	4,1	100
Methylendichlorid	$H_2C\ Cl_2$	42	2,0	500
Chloroform	$HC\ Cl_3$	61	0,82	100
Tetrachlorkohlenstoff	$C\ Cl_4$	77	0,08	25
DDT				1,0
Lindan				0,5
E 605				0,1
Formaldehyd				5,0
HCl				5,0

Tabelle 1. Vergleich von Siedepunkt, Löslichkeit und Giftigkeit bei chlorierten Kohlenwasserstoffen auf Methanbasis. Der MAK-Wert (zulässige maximale Arbeitsplatzkonzentration) gibt einen Anhaltspunkt für die Giftigkeit. Zum Vergleich die MAK-Werte einiger Insektizide und für Formaldehyd und Salzsäure, in die das Methylchlorid zerfällt.

Leberschädigende chlorierte Kohlenwasserstoffe können auch in *fester Form* gefährlich werden. Bekanntgeworden ist die *Perna-Krankheit*, genannt nach einem Isoliermaterial, das im wesentlichen Trichlornaphthalin ist. Beim Löten, besonders von Kontaktstellen in Radioapparaten, verdampft es. Die Giftigkeit ist sehr groß. Symptome sind Akne, Ikterus bis zur Leberatrophie.

Bei jedem Umgang mit chlorierten Kohlenwasserstoffen ist höchste Vorsicht nötig: So ist ein Fall bekannt, daß bei der Synthese von 2.4.5.-Trichlorphenol die Reaktion sich in nicht bekannter Weise selbständig machte und zu Substanzen führte, die von bislang unbekannt hoher Giftigkeit waren (0,3 mg/kg Kaninchen einmalig oral gegeben, waren bereits tödlich unter dem Bild der Lebernekrose. Wurde die Dosis überstanden, so entwickelte sich ein Parenchymschaden bis zur Zirrhose. Das Material war so toxisch, daß auch die Tiere in den Nachbarkäfigen und die folgenden Tiere in den benutzten Käfigen erkrankten). Es ist verständlich, daß zunächst an ein Virus als Agens gedacht wurde. In diesem beschriebenen Fall hatte aber der Betrieb alle Möglichkeiten, um das Vorkommnis zu begrenzen und exakt zu klären.

Die Berechtigung, die bekannten *Insektizide* DDT (Dichlor-diphenyl-trichloräthan) und Lindan (Hexachlorzyklohexan) hier zu nennen, ergibt sich aus ihrer chemischen Konstitution und aus der Tatsache, daß sie im Tierexperiment und bei Applikation größerer Mengen auch beim Menschen akuten Leberschaden verursachen.

Beispiel: Ein Krankenpfleger bearbeitet Matratzen mit DDT. 2—3 Stunden später Parästhesien; nach 5 Std. Übelkeit, Erbrechen, Gangstörung, Peronäuslähmung, Ikterus, Lebervergrößerung. Langdauernder Krankheitszustand. Unvollkommene Wiederherstellung. Analoges ist vom Hexachlorzyklohexan bekannt, das vorübergehend als Wurmmittel versucht wurde.

Die *akuten*, schweren Vergiftungen mit Insektiziden sind selten. Die segensreiche Leistung der Insektizide im Kriege und nachher bei der Seuchenbekämpfung und -verhütung, bei dem Schutz von Ernte und Nahrungsmitteln ist unbestreitbar. Die Möglichkeit *chronischer* Schädigungen darf darüber nicht vernachlässigt werden. Die Beweiskette wird wegen der langen Intervalle und der geringen Mengen immer schwer oder

gar nicht zu schließen sein. Deshalb muß von vornherein die Verwendung mit Vorsicht und Zurückhaltung erfolgen. Das aber ist bei dem Personenkreis, der praktisch Insektizide verwendet (besonders Landwirte, Gärtner, Desinfektoren), doch wohl recht schwer zu erreichen.

Die extreme Fettlöslichkeit der Insektizide, die schwere Ausscheidbarkeit, die Widerstandsfähigkeit gegen jede Art von Zerstörung läßt an Schädigungsmöglichkeiten auf lange Sicht denken.

Experimentell ist die Wanderung z. B. von DDT durch eine der Praxis nachgeahmte Kette gezeigt worden. Es wurde Heu mit DDT versetzt, an die Kuh verfüttert, aus der gemolkenen Milch Butter hergestellt und in Rattenfutter verarbeiet. Den Gang zeigt die folgende Tabelle 2.

Tabelle 2

DDT in gamma je Gramm Material

Heu	Butter	Rattenfutter	Rattenfett
9	13	3	46
13	42	10	69
26	70	17	107
42	123	30	186

Eindrucksvoller noch sind die Analysen bei landwirtschaftlichen Arbeitern der US-Südstaaten. Bei allfälligen Operationen wurde etwas subkutanes Fett entnommen und auf DDT untersucht (ebenso die Milch von stillenden Frauen derselben Gegend).

Das Resultat in der folgenden Tabelle 3.

Tabelle 3

DDT-Gehalt von Körperfett und Frauenmilch nach *Lang und Mitarb.*
DDT Gehalt in p.m.
Operativ gewonnenes Fett
75 Personen
Es hatten 7 0,1—1,0 21 1,1—5,0 21 5,1—10,0 9 10,1—20,0
2 mehr als 20,0 15 waren frei von DDT
Milch von 22 stillenden Frauen
Es hatten 3 0,01—0,05 13 0,11—0,15 2 0,16—0,2 4 mehr als 0,2
DDT p.m. in der Milch. 2 hatten eine DDT-freie Milch.

Die Frage ist nun, ob chronische Schäden durch die vorbeschriebene Einwirkung kleinster Mengen über lange Zeit denkbar sind. Beweisbar sind sie gegenwärtig nicht. — Es gibt aber einen Fall, der bis zu einem gewissen Grade eine Analogie darstellt und der durch die Übersehbarkeit von Beginn und Ende der Exposition und die resultierenden Schäden eine Art experimenteller Klarheit erhält. Es handelt sich um die 1925 eingeführte und 1942 verbotene Verwendung von **Arsenikalien** als Schädlingsbekämpfungsmittel im Weinbau.

Das Bild des chronischen Arsenismus ist an sich bekannt: Es enthält Reizerscheinungen von seiten der Atemwege, die infektiöse, grippeartige Züge annehmen können, Pigmentierungen der Haut (Melanose), Hyperkeratose. Später, vom Beginn der Exposition an gerechnet, treten Leberzirrhosen und noch später maligne Tumoren hinzu und zwar Hautkarzinome, Bronchialkarzinome und primäre Leberkrebse.

Da es Leberschädigungen in den Weinbaugebieten schon immer gegeben hatte, für die der Alkohol angeschuldigt wurde, fiel die Zunahme der Leberschäden zunächst nicht auf, und die Anerkennung als arsenbedingte Berufskrankheit machte die allergrößten Schwierigkeiten. Für uns ist interessant, daß die Arsenspritzungen auf gesetzliche Intervention 1942 eingestellt wurden und daß heute noch Zirrhosen und Karzinomfälle zur Sektion kommen, die nach den Umständen auf die damalige Arsenintoxikation zurückgeführt werden müssen.

Ist es nun so ganz abwegig, diese Befunde auf die gegenwärtigen Schädlingsbekämpfungsmittel zu projizieren und (da ein gänzlicher Verzicht auf solche Mittel kaum möglich ist) wenigstens zweierlei zu verlangen: erstens die intensive Suche nach möglichst wenig toxischen Substanzen (die sehr wohl darstellbar sind); zweitens das allersorgfältigste Verfahren bei der nun einmal notwendigen Verwendung, und daran fehlt es noch sehr. Schließlich sollte man bei Leberschäden nicht immer nur an Alkohol und Virus denken, es gibt zweifellos (auch als Kombinationsschäden) noch mehr Möglichkeiten.

Hierzu ein neueres übersichtliches Beispiel: In den USA wurde etwa 1942 ein recht einfach gebauter Körper, das Thioacetamid von einem Nahrungsmittelchemiker als Konservierungsmittel für Zitrusfrüchte entdeckt und eingeführt. Es fiel auf, daß unter den Konsumenten sehr bald Leberschäden mit Verfettung und Zirrhose, auch einige hepatogene Todesfälle auftraten. — Die nun angestellten Tierversuche zeigten eine Leberschädigung von solcher Schnelligkeit und Sicherheit, daß das Thioacetamid heute neben dem Tetrachlorkohlenstoff unbestritten zu dem „zuverlässigsten Gift" für die experimentelle Leberschädigung aufgerückt ist. Man sieht bei Ratten alle Stadien des Schadens: Verfettung, Nekrose, Zirrhose und bei vorsichtiger Dosierung in einem Teil der Fälle ein primäres Leberkarzinom. Außerdem ist bei dieser Gelegenheit ein bislang nicht bekanntes histologisch erfaßbares Stadium entdeckt worden: das der massiven Vergrößerung der Nukleoli der Leberzellen, wobei der Kern, der seine basophile Färbbarkeit verloren hat, an die Wand gedrückt wird. Bei den Beziehungen der Nukleoli zum Nukleinsäurestoffwechsel ist der Befund auch für die Pathophysiologie des Leberschadens bedeutsam. Immerhin hätte sich die Toxikologie des Thioacetamids, das inzwischen zu Konservierungszwecken selbstverständlich verboten ist, auch in vorangehenden Tierversuchen und nicht erst am Konsumenten klären lassen.

Der Tierversuch, speziell der an der Ratte, sagt im allgemeinen schnell etwas über die mögliche Gefährdung aus. Ob die Versuchsergebnisse stets auf den Menschen übertragbar sind, ist nicht ganz sicher. Die Ratte ist besonders empfindlich. Immerhin wird man Substanzen, die im Rattenversuch schaden, skeptisch gegenüberstehen.

Wichtig ist, daß bei jedem Leberschaden offenbar der spätere maligne Tumor möglich ist, vermutlich wenn Hilfsursachen hinzukommen.

Eine von diesen, die als Vorschaden bei der Leber immer wieder genannt wird, ist der **Alkohol.** Er ist sozusagen die historische Lebernoxe. In neuerer Zeit ist seine Bedeutung in diesem Zusammenhang nicht gerade geleugnet, aber doch etwas fragwürdig geworden. Man legt einen mindestens ebenso großen Wert wie auf die Alkoholintoxikation auf die unzweckmäßige und qualitativ mangelhafte Ernährung des Alkoholikers.

Interessant ist, daß die Ratte, sonst so zuverlässig empfindlich gegenüber Lebernoxen, beim Alkoholversuch versagt. Nach 6 Monaten mit 15% Alkohol im Trinkwasser hatten Ratten keinerlei histologische Veränderungen an der Leber. Erst wenn, anstatt der vollwertigen, eine Mangeldiät hinzukam, mit Fehlen von hochwertigem Eiweiß, kam es zum Leberschaden. Hunde allerdings, die bis zu 126 Wochen dauernd betrunken gehalten wurden, bekamen Verfettung und Zirrhose. Die Frage ist aber in Analogie zum Alkoholiker: haben sie noch richtig gefressen?

Es ist nicht zweifelhaft, daß es Leberschäden gibt, die überwiegend durch Mangelernährung bedingt sind, und zwar durch das Fehlen von hochwertigem Eiweiß, genauer gesagt, von den darin enthaltenen lipotropen Faktoren (wie Cholin und Methionin und anderen CH_3- und SH-Trägern). Der mir wenig glücklich erscheinende Ausdruck lipotroper Faktor stammt von dem Insulinentdecker *Best* und soll besagen, daß diese Substanzen imstande sind, die Leberverfettung zu verhindern oder zu bessern.

Zu solchen ernährungsbedingten Lebenschäden gehört das tropische Kwashiorkor, eine nach einem afrikanischen Stamm genannte Krankheit hauptsächlich der Kinder, die Zirrhose und nicht selten Ausgang in Leberkarzinom zeigt. Sie ist in der Regel vergesellschaftet mit Infektionen und Wurmbefall (Doppelschaden). Durch Zufuhr von Milcheiweiß zu der üblichen, nur aus Wurzeln und Früchten bestehenden Ernährung ist der Zustand mit Sicherheit heilbar. Beziehungen zu unserem Mehlnährschaden werden diskutiert. — Die Curry-krankheit indischer Kinder, angeblich durch Wirkung von Reizstoffen des Curry-Gewürzes auf die Leber bedingt, mag ebenfalls Beziehungen zum Kwashiorkor haben.

Es sei bemerkt, daß der Lebergeschädigte empfindlicher gegen Alkohol und Narkotika (z. B. Schlafmittel) ist und zu abnormen Reaktionen neigt. Besonders gefährlich sind für ihn die Thiobarbiturate, wie sie zu Kurznarkosen benutzt werden. So geriet ein leberinsuffizienter Patient

nach einer einmaligen normalen Dosis in ein tödliches Koma. Der Tierversuch bestätigt die Lebertoxizität der Thiobarbiturate bei wiederholter Gabe.

Eine therapeutisch gezielte und begrenzte Leberschädigung ist die Wirkung von **Antabus** (Tetraäthyl-thiuram-disulfid) zur Behandlung des Alkoholikers. Diese Behandlung bezweckt bekanntlich, den Alkoholabbau auf der Stufe des Azetaldehyds festzuhalten und es zu einer Azetaldehydvergiftung kommen zu lassen. (Nebenbei: gemäß dem Wirkungsmechanismus hat es keinen Zweck, routinemäßig Antabus ohne Kontaktmöglichkeit mit Alkohol zu geben.) Diese Azetaldehyd-oxydasehemmung ist eine spezifische Leberfunktionsstörung. Daraus wird zweierlei verständlich: daß es gelegentlich zu weitergehenden ernsthaften Leberschäden kommen kann und daß ebenso gelegentlich Psychosen auftreten, die immer wieder nachdenklich machende Kombination: Leber - Gehirn.

Übrigens ist die beschriebene Oxydasehemmung keineswegs auf das Antabus beschränkt. Gleichartige Reaktionen sieht man, was wenig bekannt ist, nach Inhalation von staubförmigem K a l k s t i c k s t o f f. Der Bauer, der unvorsichtig mit diesem Düngemittel umging, bekommt die sog. Kalkstickstoffvergiftung nur, wenn er hinterher Alkohol (selbst in kleinen Mengen) zu sich nimmt. Ein an sich guter Speisepilz, der Faltentintling, löst die gleiche Reaktion aus, ebenso Trichloräthylen und gelegentlich Butazolidin. Manche scheinbare Unverträglichkeit mag so ihre Erklärung finden. — Dies zumal, da die auslösenden Dosen Alkohol minimal sein können. Der Weinessig im Salat, ein alkoholisches Zahnwasser genügen bereits. Antabusreaktion ist also noch kein absoluter Beweis einer möglicherweise verbotenen Alkoholzufuhr.

Eine t h e r a p e u t i s c h e L e b e r s c h ä d i g u n g hat in den letzten Jahren Aufsehen gemacht: der nicht selten nach Gaben von **Megaphen** auftretende Ikterus. Er bietet alle Laboratoriumsbefunde eines Verschlußikterus, und unter dieser Diagnose ist zunächst wiederholt operiert worden. Es handelt sich um einen recht gutartigen cholostatischen Ikterus, der bei unveränderter Medikation von Megaphen wieder verschwinden kann und gut auf Choleretika, z. B. Na-sulfat anspricht. Immerhin wird man bei schon bestehendem Leberschaden mit Megaphen vorsichtig sein müssen. — Einzelne Verschlimmerungen sind bekanntgeworden. Eine große psychiatrische Anstalt schließt von der Megaphenbehandlung jeden Fall aus, der keinen ganz einwandfreien Leberbefund hat, und hat noch nie einen Megaphenikterus gesehen. Zu dem, was früher über die Lebertoxizität der chlorierten Kohlenwasserstoffe gesagt wurde, mag hinzugefügt werden, daß Megaphen das einzige sedative Phenothiazin ist, das im Kern chloriert ist und auch das einzige, das diesen Ikterus macht. Bei anderen Ikterusfällen „iatrogener" Art, wie nach Salvarsan, Methyltestosteron, Butazolidin, die man gerne unter Spritzenhepatitis subsummiert, darf man fragen, ob nicht auch solche cholostatische Formen pharmakotoxischer Herkunft vorkommen.

Zu den Giften, die an der Leber angreifend, schwere und oft zum Tode führende Schäden setzen, gehören die **Pilzgifte**, insonderheit die des K n o l l e n b l ä t t e r s c h w a m m e s (Amanita phalloides, A. verna, A. mappa). Sonstige Giftpilze kommen in Europa zwar auch vor, besonders L o r c h e l - vergiftungen werden gelegentlich beobachtet. Andere Pilze lassen es bei einer schweren Gastroenteritis bewenden. Die schweren letalen Vergiftungen kommen fast ausschließlich auf das Konto der verschiedenen A m a n i t e n. Immer ist mangelnde Kenntnis die Ursache (obwohl, wenn man einmal eine Amanita und den so oft mit ihr verwechselten Champignon nebeneinander gesehen hat, diese Verwechselung nicht vorkommen sollte). Allerdings ist dieser Verwechselung einmal sogar eine berufsmäßige Münchener Pilzsammlerin selbst erlegen! Die Gefahr der Amanitavergiftung liegt zunächst in dem doppelten Intervall; einmal zwischen der Aufnahme der Pilze und den ersten gastroenteritischen Erscheinungen (8—24 Stunden), dann eine Periode scheinbarer Besserung, die zu der Fehldeutung: simple Enteritis führt und nun, nach 2—3 Tagen der Leberzusammenbruch.

Die Giftstoffe sind durch die Untersuchungen *Wielands* bekannt. Es sind im wesentlichen zwei Polypeptide mit zyklischen Komponenten, was ihre Unangreifbarkeit durch die Verdauungsfermente erklärt. Von dem giftigeren Amanitin (in alpha und beta unterschieden) tötet 1 gamma eine Maus von 20 Gramm. Das zweite Toxin, Phalloidin, ist etwas weniger giftig. Von den gesamten Giftstoffen sind etwa 2 mg⁰/₀ in frischem Pilzmaterial enthalten. Bei der fragwürdigen Umrechnung von Maus auf Mensch würde die tödliche Dosis Amanitin etwa 3,5 mg sein. Das entspricht in der Größenordnung dem stärkst wirksamen Gift unserer Breiten, dem Aconitin mit 4 mg. Da man aber schon schwerste Familienvergiftungen nach einer Pilzmahlzeit beobachtet hat, in die nur ein einziges Amanitaexemplar hineingekommen war, dürfte die Empfindlichkeit des Menschen wesentlich höher liegen.

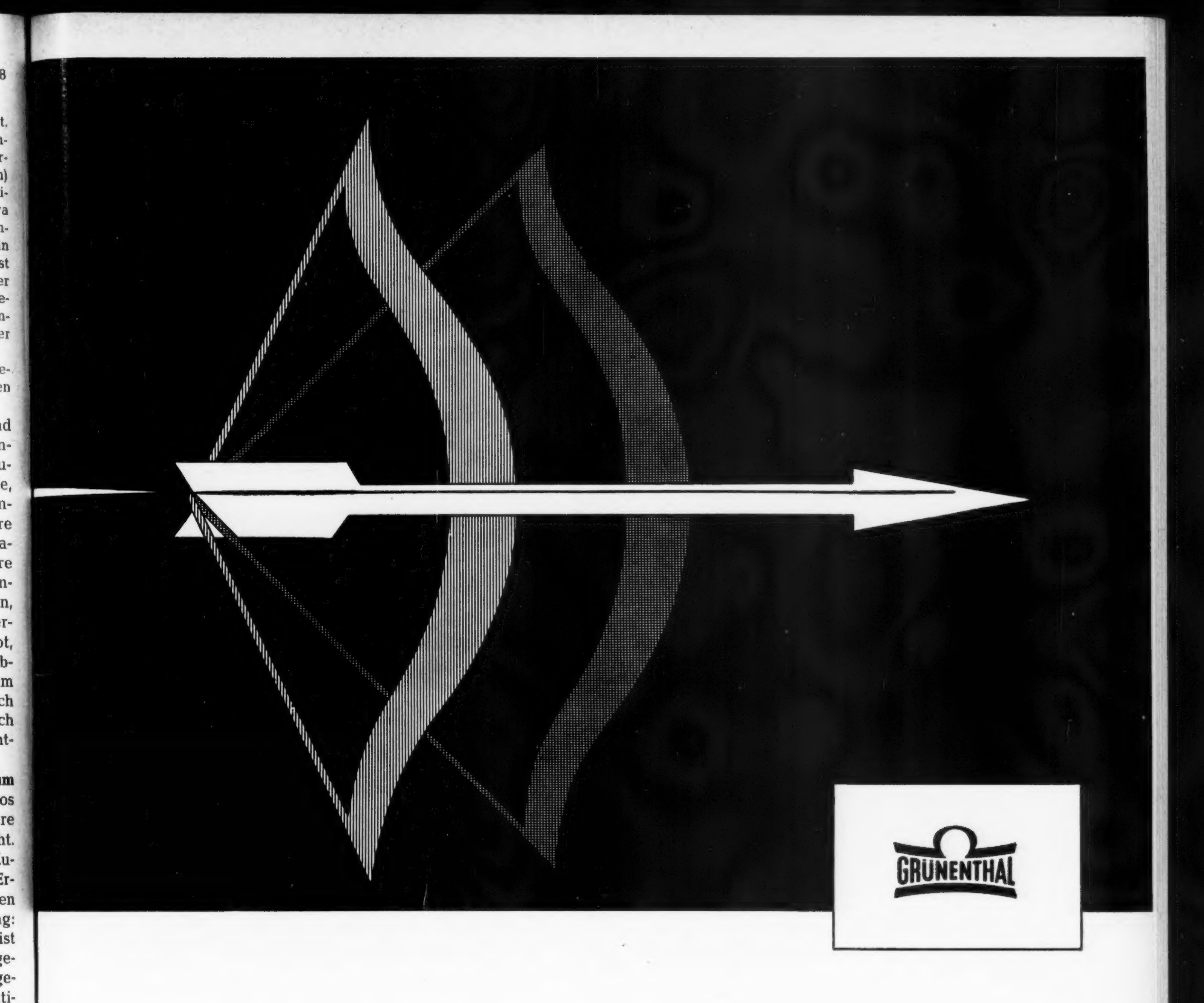
Interessant ist, daß es in den USA einen Pilz gibt (Gallerina venenata), der nicht zu den Amaniten gehört und genau die gleichen Vergiftungserscheinungen macht.

Die T h e r a p i e möglichkeiten bei Pilzvergiftung sind neuerdings erweitert worden: Außer der Magen- und Darmentleerung, die bei allen Teilnehmern der Mahlzeit durchzuführen ist, und Adsorptionstherapie mit Kohle, Kreislaufstütze, Schockbekämpfung, Flüssigkeits- und Salzersatz die Anwendung von Nebennierenrindenhormonen. Die Nebenniere scheint früh und nachhaltig geschädigt zu sein. Die amerikanischen Kliniker empfehlen den Einsatz der künstlichen Niere mit Rücksicht auf das sich entwickelnde hepatorenale Syndrom. Antitoxisches Serum käme, wenn rechtzeitig gegeben, in Frage, wird aber, soweit mir bekannt, nur in Frankreich hergestellt. Aktive Immunisierung ist, wie bei Pilzen überhaupt, möglich und kommt praktisch öfter vor, ohne daß sie beabsichtigt war: Erzgebirgische Arbeiter am Westwall haben zum Entsetzen der Beobachter große Fliegenpilzgerichte zu sich genommen und ohne Schaden vertragen. Sie waren angeblich die Pilze von Hause her gewohnt. Für die Lorchel soll entsprechendes gelten.

Der Endzustand des Leberversagens, das **Coma hepaticum** hat in den letzten Jahren neues Interesse gefunden. Zweifellos besteht die Deutung als Ammoniakvergiftung durch schwere Beeinträchtigung der Harnstoffsynthese nach wie vor zu Recht. Daneben sind andere Gesichtspunkte bedeutsam geworden: Zunächst gibt es zweifellos Fälle von Coma hepaticum ohne Erhöhung des Blutammoniakspiegels. Die zerebraltoxischen Vorgänge erlauben auch eine andere zusätzliche Deutung: Methionin, das an sich zu den Lebertherapeutika gehört, ist bei s c h w e r d e k o m p e n s i e r t e n Leberkranken ausgesprochen toxisch, interessanterweise nur, wenn es o r a l gegeben wird und wenn die Bakterientätigkeit nicht durch Antibiotika ausgeschaltet ist. Es entstehen also aus Methionin (und anderem?) im Darm zerebraltoxische Stoffe, die normalerweise von der Leber entgiftet werden sollten. (Entsprechendes sieht man im Experiment und bei indizierten Operationen nach Anlegen einer portocavalen Anastomose, weil das Blut um die entgiftende Leber herumgelenkt wird.)

Daneben mögen aus den zugrunde gehenden Leberzellen und aus dem Nahrungseiweiß toxische Stoffe entstehen. Über die Struktur solcher „Koma"-Gifte ist bisher wenig bekannt. Das Entstehen endogener zerebraltoxischer Substanzen wäre auch auf der Basis des Adrenalins und Noradrenalins in Richtung auf die entsprechenden Chromoindole denkbar. — Über psychotoxische Substanzen auf dieser Basis ist in den letzten Jahren einiges bekannt geworden. Auch im Knollenblätterschwamm findet sich der Indolabkömmling B u f o t e n i n, der vielleicht für die zentraltoxischen Erscheinungen im Amanitabild verantwortlich ist. Das Bufotenin ist übrigens eines der ältesten „magischen" Gifte. Seine Verwendung in Form des Samens der Acacia Niopo ist vermutlich älter als die von Coca und gar Haschisch.

Zur **Therapie** nur einige Bemerkungen: Die F e t t beschränkung gilt heute noch. Bei der zunehmenden Kenntnis von der unterschiedlichen Bedeutung verschieden gesättigter Fettsäuren sollte man vielleicht zu einer feineren Differenzierung kommen. Die rigorose Beschränkung des E i w e i ß, früher üblich, ist inzwischen verlassen zugunsten einer reichlichen, vernünftigen Gabe von hochwertigem Eiweiß, solange die Leber noch nicht gänzlich dekompensiert ist. Dies ist gleichzeitig Therapie, die besser und einfacher ist als die isolierte



Synergismus

Der Synergismus kann in einer einfachen Addition der Wirkungen bestehen. Von einer Potenzierung – wie bei Aristocillin – spricht man dann, wenn die Gesamtwirkung der kombinierten Substanzen stärker ist, als die Addition ihrer Einzelwirkungen entspricht. Die Vorteile der peroralen Applikation liegen auf der Hand: optimaler Effekt bei zumutbarer Tagesdosis; ausreichend dosiert – so gut wie eine Injektion; weg-, zeit- und kostensparend.

Aristocillin®

CHEMIE GRÜNENTHAL GMBH · STOLBERG IM RHEINLAND

Applikation von lipotropen Stoffen und Methyldonatoren (nebenbei: das Coffein des Kaffees ist ein guter Methylspender). Bei schwer dekompensierter Leber ist dann allerdings Eiweiß ebenso kontraindiziert wie Cholin und Methionin. Ob die neuen Kortikosteroide über die unspezifische Entzündungshemmung der Leber nützen, ist noch fraglich. Antibiotika können, wie gesagt, die Bildung toxischer Substanzen verhindern.

Insgesamt zeigt die Fülle der Möglichkeiten, eine Leber zu schädigen, die Notwendigkeit, diese Möglichkeiten zu kennen und ihnen prophylaktisch zu begegnen.

Das Recht zu einem gewissen therapeutischen Optimismus gibt die außerordentliche Regenerationsfähigkeit der Leber. (Bei Ratten soll nach Entfernen von 7/8 der Leber sich in 14 Tagen ein vollständig neues Organ gebildet haben.) Daß das Regenerationsvermögen der menschlichen Leber nicht so unerhört, aber auch gut ist, dürfte nach den Ergebnissen der Chirurgie und der Biopsie sicher sein. Man müßte nur die Frage beantworten: wie und was regeneriert eine geschädigte, z. B. zirrhotische Leber?

Literaturangaben auf Wunsch vom Verf.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. Gert T a u b m a n n, Frankfurt/Main, Heinestr. 8.

DK 616.36 - 02

Kritische Betrachtungen zum Rückenschmerzproblem*

(Lumbago und Lumbalgie)

von GOTTFRIED KELLER

Zusammenfassung: Lumbago und Lumbalgie sind schmerzhafte Vorgänge, die auf dem Boden der sogenannten degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule wachsen. Primär bestehen Veränderungen des zentralen Achsenorganes in Form von Bandscheiben-Erniedrigung und -zermürbung, Haltungsänderungen der Gesamt-WS, Stellungsänderung einzelner Wirbel sowie solche der Wirbel-Bogen-Gelenke, wobei die Minderung der Gelenkfortsatz-Bogen-Distanz eine tragende Rolle spielt.

Die durch die degenerativen Veränderungen zwangsläufig eintretende Leistungsminderung der tragenden Wirbelsäulenfunktion wird aktiv kompensiert von der Muskulatur. Die Muskulatur wird weiterhin eingesetzt zur Vermeidung von Schmerzen, die im, am oder in der Umgebung des Wirbelgelenkes entstehen können, sobald sich die Gelenkfortsatz-Bogen-Distanz vermindert. Hierbei kommt der funktions-mechanischen Kapselirritation eine wesentliche Bedeutung zu.

Die quergestreifte Rückenmuskulatur übernimmt damit in der erforderlichen Tonuserhöhung eine anhaltende Leistungssteigerung, der sie physiologisch nicht gewachsen ist. Dabei entstehen von Zeit zu Zeit großflächige, jedoch stets noch umschriebene Spasmen der Rückenstrecker, die ähnlichen Charakter tragen wie die Krampi der Waden. Für die plötzliche Entstehung der lokalisierten Muskelkrämpfe spielen plötzlich gesteigerte Leistungsanforderungen an die leistungsgeminderte Muskulatur (anläßlich einer „ungeschickten" Bewegung, eines „Verhebens") eine auslösende Rolle, ebenso wie im Sympathikus vorhandene Irritationszustände, deren gesteigerte vasokonstriktorische Erregbarkeit in Verbindung mit gesteigerter Schweißsekretion bei der Zugempfindlichkeit zum Tragen kommt. Diese Spasmen treten als Lumbago in Erscheinung.

Bei der Lumbalgie liegt die Schmerzlokalisation primär an der Wirbelsäule durch arthrotischen Reizzustand von Wirbelgelenken und funktions-mechanische Kapselirritation. Sekundär wird zur Vermeidung von Schmerz die Muskulatur aktiv-kompensativ eingesetzt. Sie ist aus physiologischen Gründen auch dieser Aufgabe nicht gewachsen. Sie wird bretthart verspannt und schmerzhaft.

Der lumbalgische Schmerz entsteht daher an der Wirbelsäule und gleichzeitig in der Muskulatur.

Die gegebene Erklärung erscheint als den bisher vorliegenden Erkenntnissen am besten angepaßt und daher am wahrscheinlichsten.

Summary: Lumbago and lumbalgia are painful processes developing on the basis of so-called degenerative alterations of the vertebral column. Firstly there is evidence of alterations of the vertebral axle-organ, such as lowering and wearing down of the intervertebral disc, alterations of the posture of the total spinal column, alterations of position of individual vertebrae and of the joints of the vertebral arch, where the diminution of the distance between the process of the joint and the arch plays an important role.

The diminished efficiency of the supporting function of the spine, due to degenerative altertions, is actively compensated by the muscles. The muscles are further used to avoid pain, which can develop in the vertebral joint or in its neighbourhood, as soon as the distance between the process of the joint and the arch is diminished. In these cases functional mechanical irritation of the capsule is of great importance.

By increasing the required tonus the cross-striated muscles develop a permanent increase of efficiency to which they are not normally equal. This results occasionally in large and yet invariably circumscribed spasms of the stretching muscles of the back which are of a similar character to crampi in the calves. A sudden increase of strain on the muscles results in their efficiency being reduced, for example, on the occasion of an awkward movement. This plays a releasing role for the sudden development of localized crampi of the muscles. The same releasing role is played by irritations of the sympathetic nerve for which vasoconstrictoric excitability in conjunction with increased perspiration play a role for the sensitiveness to draughts. These spasms are the manifestations of lumbago.

In the case of lumbalgia the pain is primarily localized in the vertebral column due to arthrotic conditions of the vertrebral joints and functional mechanical irritations of the capsule. Secondarily, the muscles are actively and compensatively used in order to avoid pain. For physiological reasons the muscles are not equal to this task. They become tight, hard as a board, and painful.

The lumbalgic pain, therefore, originates in the spinal columm and concurrently in the muscles.

This explanation seems to comply best with the hitherto established knowledge and is, therefore, the most probable.

Angesichts der weitverbreiteten synonymen Verwendung von Lumbago, Lumbalgie und sogar Ischialgie sei zunächst vorausgeschickt, daß **Lumbago** in historischer Gebundenheit steht für akuten, p l ö t z l i c h auftretenden Rückenschmerz — volkstümlich: Hexenschuß —; **Lumbalgie** für c h r o n i s c h e n Rückenschmerz. — **Ischialgie** dagegen heißt Schmerzzustand im Nerv. ischiadicus. Während die beiden ersten in kausaler Verwandtschaft zueinander stehen, liegt der Ischialgie nach unseren bisherigen Kenntnissen überwiegend ein grundsätzlich anderes Krankheitsgeschehen zugrunde, so daß sie nicht in gleichem Atemzug mit Lumbago und Lumbalgie genannt werden kann — obwohl sie ja bekanntlich ebenfalls mit Rückenschmerz einhergeht.

Das wird im einzelnen noch aus den folgenden Darlegungen hervorgehen. Um der einheitlichen Nomenklatur willen muß das vorher klargestellt werden.

Das Rückenschmerzproblem ist in der Nachkriegszeit in zunehmend stärkerem Maße in den Vordergrund des Interesses gerückt. Die Theorien und Arbeitshypothesen sind sehr zahl-

*) Herrn Prof. Max L a n g e gewidmet.

reich geworden. Einzelne haben mit fast lawinenartiger Geschwindigkeit Einzug gehalten und dabei den Blätterwald, sogar der Tagespresse und der Wochenblätter, durcheinandergeschüttelt. Die Fachwelt stand diesen Vorgängen im allgemeinen reserviert gegenüber. Nur einzelner bemächtigte sich eine fast hektische Betriebsamkeit der Meinungsäußerung. — Folgte der Nucleus-Prolaps-Ära mit ihrem starren Blick fast ausschließlich aufs Foramen intervertebrale auch ein zweiter Wirbelwind in Gestalt der Chiropraxis, so lösten doch beide eine sachliche Arbeit aus, die sich mit der WS. analysierend beschäftigte. Sie zeitigte Ergebnisse, die es jetzt möglich und notwendig erscheinen lassen, die zahlreich entstandenen Theorien und Arbeitshypothesen über die Entstehung des akuten und des chronischen Rückenschmerzes einer Sichtung unter gegenseitiger Wertung zu unterziehen. — Es besteht Aussicht zu einer allgemein annehmbaren Vorstellung vom Entstehen des Schmerzes zu kommen.

Das **Schmerzproblem** ist deshalb so bedeutsam, weil es praktisch das einzige Krankheitssymptom der Überlastungsschäden an der WS. darstellt und uns die Patienten zuführt. Deformationen, Haltungsänderungen und -fehler, Kontrakturen und Stellungsänderungen folgen diesbezüglich in weitem Abstand. Erst die Einsicht in die tiefen Zusammenhänge der Ursachen des Rückenschmerzes gibt uns Fingerzeige, in welche Richtung unsere therapeutischen Bemühungen gelenkt werden müssen.

Die versteckte, hinter mächtigen Muskelschichten verborgene Lage der WS. entzieht sie meist einer unmittelbaren Diagnostik. Fortschritte in der Erkenntnis der pathologischen Zusammenhänge können nur auf besonders mühevollen Wegen gewonnen werden. Damit eröffnet sich ein weites Feld für theoretische Betrachtungen, die allzu leicht ins Spekulative abgleiten können. — Die Theorie der Chiropraxis hat es in Jahrzehnten nicht vermocht, eine annähernd überzeugende Erklärung für ihr Tun zu geben. Man ist in weiten Kreisen überzeugt, daß sie ihr gutes habe. Von der *Illi*schen Subluxation des Ileosakralgelenkes als Ursache fast aller möglichen Erkrankungen, auch aus dem Gebiet der inneren Medizin, ist man aber doch weitgehend abgekommen. Und wenn man in England in den letzten Jahren in zunehmendem Maße bestrebt ist, die chiropraktischen Handgriffe nicht mehr ruckartig, sondern langsam dehnend und sehr vorsichtig auszuführen, dann nähern sich die chiropraktischen aus der Praxis gewonnenen Erfahrungen, denen der wissenschaftlichen, klassischen Medizin. Die Phalanx der sektiererischen Heilausübung erfährt ihre ersten ketzerischen, tiefen Einbrüche.

Schließlich ist es auch der akademischen Medizin trotz eifriger Bemühungen der letzten Jahre nicht gelungen, überzeugend darzulegen, daß einer Lumbago oder Lumbalgie eine Subluxation zugrunde liegt. Wenn *Zukschwerdt* als warmer Verfechter der Chiropraxis aus dem Lager der akademischen Medizin sich bemüht, der Subluxation der Chiropraktoren die Deutung einer Wirbelblockierung zu geben, dann verläßt er praktisch den eigentlichen gewachsenen Boden der Chiropraxis. Ob er damit eine haltbare Theorie der Chiropraxis geschaffen hat, soll noch erörtert werden.

Was tut man denn mit der Chiropraxis? Offenbar beseitigt man durch plötzliche, ruckartige oder neuerdings auch langsame, dehnende Handgriffe Schmerzzustände und Zwangshaltungen der WS. Das ist der einfachste Nenner, auf den man die Ereignisse bringen kann.

Solche Griffe wirken sich aus an der WS., aber auch — das kann nicht übersehen werden — an der Muskulatur. Die Muskulatur wird dabei gedehnt.

Die Wirksamkeit von Muskeldehnungen ist uns bekannt von Krampfzuständen der Wadenmuskulatur. Schon unsere Großmütter rieten uns nächtlicherweile, auf diese Weise den so schmerzhaften Crampi zu Leibe zu gehen. Ohne irgendwelche andere Wirkungsmechanismen der Chiropraxis anzweifeln und erörtern zu wollen, wäre es möglich, hier gewisse Parallelen zur Wirksamkeit chiropraktischer Manipulationen an der WS. zu finden. Um das zu untersuchen, bedarf es einer Analyse der Schmerzentstehungsarten an der WS., soweit sie bisher bekanntgeworden sind oder erwogen werden.

Die traditionelle Theorie der Chiropraxis konnte wie gesagt mangels Beweises nicht untermauert werden. Es fand daher in Kreisen akademischer Medizin bald eine sehr einleuchtende Vorstellung weite Verbreitung: die Diskus-Einklemmung im Wirbelgelenk. Sie geht von dem Analogieschluß aus, die Meniskuseinklemmung am Kniegelenk sei nachgewiesenermaßen schmerzhaft und blockiere die Gelenkbewegungen, folglich rufe auch die Einklemmung des Diskus im Wirbelgelenk eine schmerzhafte, mechanisch wirksame Gelenkblockierung hervor, die man durch einen fachgerecht angesetzten Handgriff zu lösen vermag, womit der Schmerzzustand beseitigt sei. Das ist auf den ersten Blick eine brillante Erklärung. Freilich ist damit nicht zu verstehen, warum oft — ja geradezu als Regel — mehrfache Sitzungen erforderlich sind. Am Knie dagegen bleibt die Beweglichkeit bis zur nächsten Einklemmung meist für mehrere Wochen, Monate oder gar Jahre frei, wenn die Lösung einer Einklemmung gelungen ist.

Die Vorstellung einer Wirbelblockierung als Ursache von Lumbago und Lumbalgie befriedigt aber auch aus anderen Gründen nicht. Sie könnte zweifellos die Lumbago erklären, aber für die Lumbalgie stößt man auf Schwierigkeiten. Die Lumbalgie entsteht in den seltensten Fällen so plötzlich, wie man es von der mechanischen Blockierung durch den eingeklemmten Meniskus erwarten müßte. Vielmehr entsteht sie allmählich im Laufe von mehreren Tagen und verschwindet ebenfalls nur langsam, gewissermaßen ausschleichend.

Die gewichtigsten Gegenargumente kommen indes von anatomischer Seite:

Der Diskus des Wirbelgelenkes hat nach allen bisher vorliegenden Untersuchungsergebnissen eine so weiche Konsistenz und ist — soweit bisher bekannt — frühzeitig so stark degenerativ verändert und hyalinisiert, daß man geneigt ist, hier gar nicht von einer regulären Degeneration zu sprechen, sondern sie als einen physiologischen Prozeß anzusehen, und daß durch den Diskus eine mechanische Gelenkblockierung anläßlich einer evtl. Einklemmung nicht hervorgerufen werden kann. Der Diskus besteht ganz sicher nicht aus Knorpel — sehr im Gegensatz zum Meniskus des Kniegelenkes. Diesbezüglich sind die Arbeiten von *Schmincke*, *Santo* u. *Töndury* nicht richtig ausgelegt worden. Das wurde im einzelnen an anderer Stelle ausführlicher dargelegt. Hier soll nur auf das Wesentlichste hingewiesen sein und *Töndury* mit den entscheidenden Stellen kurz zu Wort kommen:

„Die fertigen Zwischenscheiben sind nicht besonders derb, sondern eher weich und zeichnen sich durch ihren Fett- und Gefäßreichtum aus, so daß wir zuerst mehr den Eindruck von Synovialfalten als von echten Zwischenscheiben erhalten haben."

„Die Disci sind wohl nicht nur als Ausfüllmittel der im Gelenk vorhandenen und bei Bewegungen ihre Form wechselnden Buchten anzusehen, sondern als Polster und Kissen, die bei Stößen und heftigen Bewegungen den Anprall der Gelenkränder aufeinander mildern."

Wenn Polster und Puffer eingeklemmt werden, dann ist das ja gerade ihre normale Funktion, und es ist wenig wahrscheinlich, daß sie schmerzhaft ist. *Töndury* kann also für die mechanische Wirbelblockierung nicht zitiert werden.

Auch *Santo* läßt sich als Beweis für eine ausreichende feste Konsistenz des Wirbelgelenk-Diskus nicht anführen. Er beschreibt zwar in seiner Arbeit vom Jahre 1935 knorpelige Gelenkscheiben — aber in anderen kleinen Gelenken des Menschen, nicht in Wirbelgelenken — und in seiner Arbeit vom Jahre 1937 knorpelige Gelenkdisci in kleinen Gelenken von Vögeln und Säugetieren (Pinguine und Paviane). Solche Untersuchungsergebnisse lassen sich nicht auf die Verhältnisse an menschlichen Wirbelgelenken übertragen.

Da die Vorstellung einer „Blockierung" des Wirbelgelenkes sich jedoch gerade auf diese genannten Arbeiten stützt, und andererseits *Zukschwerdt-Emminger* selbst ebenfalls keinen Beweis für die feste, knorpelige Konsistenz des Diskus im Wirbelgelenk bringen, bleibt für die ernsthafte Diskussion einer mechanischen „Wirbel-Blockierung" als Ursache der Lumbago und der Lumbalgie keine annähernd sichere Grundlage.

Es erweist sich auch hier, daß die Interpretation morphologischer Befunde äußerste Vorsicht gebietet. Man muß daher nach anderen Schmerzursachen der Lumbago und Lumbalgie suchen.

An Arbeitshypothesen und -theorien stehen augenblicklich im wesentlichen zur Erwägung (entzündliche Erkrankungen und radikuläre Reizerscheinungen liegen hier außer Diskussion):

I. Arthrose der Wirb.-Bogengelenke

II. Gelenkblockierung

1. a) Meniskuseinklemmung mit mechanischer Blockierung (*Zukschwerdt*)
   b) Blockierung durch Versetzung innerhalb der Schliffurchen (*Güntz*)

2. Blockierung durch Corpora libera

3. Blockierung im Sinne einer Schmerzkontraktur (Abb. 2)
   a) Durch Synovialzotten- bzw. Diskuseinklemmung innerhalb des Gelenkes
   b) durch Schmerz, der außerhalb des Gelenkes, etwa in der Muskulatur, entsteht.

III. Abstandsverminderung an den Gelenkfortsätzen im Rahmen der von *M. Lange* beschriebenen Stellungsänderung der Wirbel-Gel. — mit mechanischer Kapselirritation (*G. Keller*).

I. Arthrose der Wirbelgelenke

Die Arthrose wird über der Diskussion der gerade aktuellen Rückenschmerzursachen fast völlig vernachlässigt. Das ist erstaunlich. Bedenkt man nämlich die große Zahl der Wirbelgelenke und ihre einmalige Funktion, die sie in absoluter Abhängigkeit vom Wirbelsegment sowie der Gesamthaltung der WS. hält, dann darf an den stark beanspruchten Wirbelgelenken die Arthrose mindestens ebenso häufig als Ursache für Schmerzzustände vermutet werden, wie an den anderen stark belasteten Gelenken. Auch an den Wirbelgelenken gibt es sicher ebenso häufig den sog. arthrotischen Reizzustand wie an Hüfte oder Knie, der hier sicherlich in einem nicht kleinen Prozentsatz als Rückenschmerz-Ursache zu suchen ist (Abb. 1*)).

Die gegenüber anderen Gelenken so eigentümliche Sonderstellung der Funktion der Wirbelgelenke läßt dann noch besondere Schmerzentstehungsarten vermuten.

II. Gelenk-Blockierung (Wirbel-Blockierung)

Unterzieht man diesen Ausdruck einer Analyse, dann offenbart sich bald, daß die Blockierung nicht eine einzige Schmerzursache ist, sondern einen ganzen Komplex darstellt. Somit ist die Blockierung als Folge verschiedenartiger Vorgänge, d. h. als Symptom eines schmerzhaften Ereignisses, anzusehen. Das Wort Blockierung scheint daher eher geeignet, die Rückenschmerz-Probleme zu verschleiern, als sie bis in ihre letzten Ursachen zu klären. Das soll im folgenden dargestellt sein.

1. a) Die Meniskuseinklemmung mit nachfolgender mechanischer Gelenk-Blockierung wurde bereits erörtert. Sie besitzt nach dem Gesagten wenig Wahrscheinlichkeit und scheint auch angesichts der anderen, wahrscheinlicheren Schmerzursachen wenig Wirklichkeitswert zu haben.

Nebenbei sei erwähnt, daß *Emminger* die Zwischenscheiben für die bekannten knackenden Gelenkgeräusche der Wirbelsäule verantwortlich macht. Auch an den Fingergelenken gibt es bekanntlich diese Zwischenscheiben, und auch hier lassen sich knackende Geräusche erzeugen. Dazu muß man an den Fingern ziehen oder die Gelenke seitlich abwinkeln. Es wurde schon seit langem von anderer Seite ausgesprochen, daß es sich wahrscheinlich um die Wirkung des Gelenk-Unterdruckes handelt, der erzeugt wird, wenn die Gelenkflächen distrahiert werden. Im Augenblick des Knackens lösen sich die Gelenkflächen voneinander. Die Gelenk-Zwischenscheiben sind aller Wahrscheinlichkeit nach nicht daran beteiligt.

Im übrigen kennt man von den Fingergelenken auch keine mechanische Blockierung durch die Disci, obwohl sie noch mehr äußeren Einwirkungen ausgesetzt sind als die Wirbelgelenke.

1. b) Die Versetzung innerhalb der arthrotischen Schliffurchen als mögliche Blockierungsursache wurde von *Güntz* angegeben.

*) Die Abb. befinden sich auf S. 1841

2. Blockierung durch Einklemmung von Corpora libera.

Corpora libera sind in den Wirbelgelenken gar nicht so selten und wurden von allen Untersuchern gefunden. Sie entstehen im Rahmen der Osteochondrosis dissecans oder auch durch Abbruch von arthrotischen Randwülsten (Abb. 1). — Die Einklemmung von Corpora libera als akute Schmerzursache kommt sicher vor, kann aber nicht generell für eine Lumbago Gültigkeit haben.

3. Man kann der Gelenkblockierung schließlich auch die Deutung unterlegen, sie sei eine reflektorische Kontraktur, hervorgerufen allein durch einen Schmerz inner- oder außerhalb des Gelenkes ohne mechanische Sperre.

3. a) Innerhalb des Gelenkes käme wieder die Diskus-Einklemmung zu Ehren.

Voraussetzung dafür wäre die Versorgung des Gelenkdiskus mit schmerz-perzeptorischen Nervenfasern.

Solche Fasern sind bisher noch nicht nachgewiesen. Für die sicher noch nicht degenerativ veränderten Disci der ersten beiden Lebensjahrzehnte kann man diesen Weg einer Auslösung der schmerzbedingten Blockierung nicht ausschließen, solange die Histologie der Disci diesbezüglich keine nähere Auskunft geben kann.

Zieht man aber Schlüsse aus einem Vergleich der auch von *Töndury* festgestellten Ähnlichkeit der lockeren Diskustextur mit der Synovialis und zieht auch die Feststellung *Payrs* mit heran, die Synovialis sei so wenig schmerzempfindlich, daß man sie ohne ernsthafte Schmerzäußerung des Pat. kräftig anfassen kann, dann verliert das Postulat an Bedeutung, eine Diskus-Einklemmung könne so schmerzhaft sein, daß das Gelenk reflektorisch blockiert wird.

Bedenkt man ferner die dem weichen Diskus zugeschriebene Polsterfunktion und die frühzeitig einsetzenden degenerativen Vorgänge, die ihn zum strukturlosen, hyalinen Gebilde machen, dann schwindet die Aussicht einer ernsthaften Erwägung der Schmerzhaftigkeit einer Diskus-Einklemmung vollends.

3. b) Die Blockierung wäre schließlich denkbar als Folge außerhalb des Gelenkes entstehenden Schmerzes.

Die degenerativen Vorgänge, die mit fortschreitendem Alter Bandscheiben und Bandapparat betreffen, vermindern die In-Sich-Festigkeit der WS., lockern den Zusammenhalt der Wirbel. Der Tonusverlust der Bandscheiben läßt die Wirbel näher aneinanderrücken und setzt die straffe Bänderverspannung herab. Ersatzweise tritt die Muskulatur des Rückens und sicher auch die des vorerst noch wenig beachteten Psoas ein. Ihre unphysiologische Dauerbeanspruchung schränkt die muskuläre Leistungsbreite ein und führt die bekannten bzw. vermuteten lokalen Ernährungs- und Zirkulationsstörungen mit Muskelhärten und Hartspann herbei. Alltagsbewegungen können den Effekt steigern. Eine geringfügige exogene Schädigung — etwa eine Unterkühlung — oder eine endogene — etwa ein kleiner Schmerz am oder im Gelenk — kann dann plötzlich ein Versagen lokaler, bereits voll ausgenutzter Regulationen bedingen. Es äußert sich in einer tetanischen, sicher auch schmerzhaften Kontraktur größerer, aber immer noch relativ beschränkter Rückenmuskelpartien, womit dann ein verständliches Bild der Lumbago gezeichnet ist.

Uns scheint, daß man dem Gros der Lumbago-Anfälle eine derartige Deutung geben darf.

Freiburger und Erlanger Untersuchungen der Muskelaktionsströme sprechen in diesem Sinne, ebenso wie die Angaben der meisten Pat., daß sie das Gefühl eines Muskelrisses haben, daß sie also den Schmerz in die Muskulatur lokalisieren.

III. Die Kapselirritation

Im Gefolge der Bandscheibenerniedrigung, der Krümmungsänderungen an der WS. im Sinne der Lordosierung durch Morbus *Scheuermann*, unter- und oberhalb einer Fraktur oder eines Gibbus kommt es, wie *M. Lange* zeigte, zu Stellungs-

änderungen der kleinen Wirbelgelenke. Hierbei ändern sich die Abstände der Gelenkfortsätze zu den gegenüberliegenden Wirbelbogen. Die Abstandsverminderung ist das Entscheidende; sie bringt die haubenförmig die Gelenkfortsätze umgreifende Gelenkkapsel in zunächst relative und später absolute Raumnot. Die Gelenkkapseln werden dadurch mechanischen Irritationen ausgesetzt, die sie als sehr empfindliche Gelenkteile mit Schmerz beantworten. Tritt die Abstandsverminderung allmählich ein, wie beim Fettbauch, beim Haltungsverfall, bei der allgemeinen oder lokalen Chondrose — wobei die Lordosierung das gemeinsame Merkmal darstellt —, dann mag zunächst die Spannungserhöhung der Gelenkkapseln das Potential stellen, das sonst reguläre Bewegungen und Erschütterungen schmerzauslösend wirken läßt und das deshalb die Rückenmuskulatur zur Anhebung ihres Leistungsniveaus mittels erhöhter Innervation zwingt, um so an sich normale Bewegungsausschläge der Wirbelgelenke bei der gegebenen Situation nicht schmerzwirksam werden zu lassen.

Die Abstandsverminderung wird jedoch oft so groß, daß die Gelenkkapsel unausweichlich funktionsmechanisch beansprucht und irritiert wird. So besonders an den unteren Segmenten der LWS und bei der Hyperplasie der Gelenkfortsätze.

Die Abbildungen (Abb. 4—7) sind eindrucksvoll genug, um die pathologische Abstandsverminderung zwischen Gelenkfortsatz und Wirbelbogen glaubhaft schmerzerzeugend erscheinen zu lassen, zumal nachgewiesen ist, daß die Gelenkkapsel der Hauptschmerzträger echter Gelenke ist.

Im Extrem kann eine Gelenkkapsel anläßlich einer plötzlichen stärkeren Abstandsverminderung zwischen Gelenkfortsatz und gegenüberliegendem Wirbelbogen eingeklemmt werden und gelegentlich dabei zerreißen. Hierzu konnte ein eindeutiger histologischer Beweis erbracht werden. Daß ein Kapselriß nicht jeder Lumbago aus naheliegenden Gründen zugrunde liegen kann, ist eindeutig und wurde auch niemals behauptet. Man sollte ihn aber in die Erwägungen einbeziehen als eine der vielen möglichen Rückenschmerzursachen.

Die funktionsmechanische Kapselirritation darf als eine wesentliche Ursache für die Entstehung akuten und chronischen Rückenschmerzes angesehen werden. Sie kann erklären, warum bei den von *Lange* angegebenen Stellungsänderungen der bekannte Fernschmerz auftritt und warum sie selbst schmerzhaft sein können. Die Abstandsverminderung mit der Kapselirritation zwingt die funktionelle Einheit des zentralen Achsenorganes zur aktiven, gegenregulatorischen Abstandsvergrößerung mit Hilfe der Muskulatur.

Zum Verständnis der Lumbago und der Lumbalgie kann sich eine kritische Zusammenfassung aller möglichen Auslösungsvorgänge nicht beschränken auf eine gereihte Aufzählung, sondern wird sich bemühen müssen um eine echte Zusammenschau. Die Vielzahl der kausalen Gegebenheiten läßt eine Vielfalt oft verzahnend in sich greifender Vorgänge erkennen, die biologisches Geschehen auf pathologischem Gleis darstellen.

Regulationen und Gegenregulationen folgen — als muskuläre Leistungen — zur Vermeidung von Schmerzen zunächst in längeren Zeiträumen und erreichen noch Kompensation der vorhandenen degenerativen Schäden, wechseln schließlich in immer kürzeren Intervallen — bis eine Kompensation nicht mehr möglich ist.

Die Muskulatur erhöht ihre Verspannungsleistung und verstärkt den Druck auf Wirbelsegment, Wirbelgelenke und Gelenkkapsel. Sie eröffnet einen Circulus vitiosus, der sich erfahrungsgemäß am besten wieder von der Muskulatur her lösen läßt.

So nimmt gerade die Muskulatur im Krankheitsgeschehen der Überlastungsschäden an Wirbelsäule und Wirbelgelenken, deren praktisch einziges Krankheitszeichen der Schmerz ist, eine zentrale Stelle ein, ohne selbst — in den meisten Fällen jedenfalls — primäre Ursache zu sein. Sie ist eben jener Teil des Achsenorgans, dem allein aktive kompensative Potenzen innewohnen. Wirbelknochen und Bandapparat sind demgegenüber passiv und ihre spondylotischen Zacken, Spangen usw. antiquierte Zeichen früherer unzureichender Regulationen — jedenfalls soweit nicht noch Dekompensationen bestehen.

Die Hauptlokalisation des akuten und teilweise auch des chronischen Rückenschmerzes ist die Muskulatur, weshalb die Amerikaner so treffend von Beschäftigungs-Myalgien sprechen. Hierzu gehört auch der Rückenschmerz beim Haltungsverfall.

Beim Morbus Scheuermann z. B. ist zwar die Klopfempfindlichkeit im Erkrankungsbereich während des floriden Stadiums ohne Zweifel auf die aseptischen Osteonekrosen zurückzuführen, wie etwa der Schmerz bei der Nekrose des Mittelfußköpfchens, des Naviculare, des Os tibiale ext. etz., doch sind die später auftretenden Rückenschmerzen (nachdem ein stummes Intervall durchlaufen wurde) im gleichen Rahmen zu sehen. Sie sind an ganz typischen Stellen der Rückenmuskulatur lokalisiert: 1. beiderseits der BW-Dornfortsatzreihe in der Muskulatur. Der Schmerz ist hier eindeutig objektivierbar in Gestalt von Muskelhärten und Hartspann. Muskelpflege (Wärme und Massage) vermag ihn prompt zu beseitigen. 2. in der Nackenmuskulatur (besonders bei Stenotypistinnen) und 3. in der Lendenmuskulatur. Man kann dabei mit Recht der amerikanischen Nomenklatur folgen, die von Beschäftigungs-Myalgien spricht; besser sollte man sagen Überlastungs-Myalgien. Schließlich tritt in späteren Jahren gerade beim Scheuermann überwiegend Kreuzschmerz auf. Er ist eine Folge der vermehrten, kompensativen Lordose der LWS mit entsprechender Abstandsminderung an den Wirbelgelenken und mechanischer Kapselirritation (Abb. 3).

Die im Rahmen der allgemeinen degenerativen Vorgänge an der WS auftretende Lockerung ihres Gefüges, Herabsetzung ihrer Stabilität, kann vielleicht auch regulierende Impulse in jenen nervalen Strukturen veranlassen, die der Lagesinnes- und Tiefenempfindung dienen. Hier sind Möglichkeiten einer Tonuserhöhung der Rückenmuskulatur gegeben, ohne daß irgendwo an der WS Schmerzen entstehen. Erst diese unphysiologische Dauerbeanspruchung der Muskulatur schafft die Bereitschaft zum plötzlichen Versagen der Muskulatur bei Auftreten kleiner, sonst unbedeutender Noxen.

Man kann auch einen endogenen Faktor im Sinne einer bestimmten Materialwertigkeit nicht übersehen. Hier liegen breite Berührungsflächen mit der Humangenetik.

Nicht minder bedeutsam sind Veränderungen im Rahmen der Anlagestörungen. Die Region, in der sich im Embryonalleben das Neuralrohr einsenkt, ist leicht störbar. Störungen könnten sich bis auf die Anlage der Wirbelbogengelenke bemerkbar machen. Diesbezüglich stehen noch gründliche Untersuchungsergebnisse aus. Funktionell-mechanisch ungünstige Formen und Asymmetrien in Anlage und Ausbildung der Gelenkfortsätze sind ein häufiger Befund bei Überlastungsschäden der Wirbelbogengelenke, bei Lumbago und Lumbalgie.

Auch die Hyperplasie der Gelenkfortsätze gehört hierher, die wegen der anlage-bedingt geringen Abstände der Gelenkfortsätze zu den gegenüberliegenden Wirbelbögen sehr frühzeitig, sowie außerordentlich hartnäckig und stark Kreuz- und Rückenschmerz auslöst und unterhält. Einer kasuistischen Statistik steht hier noch ein weites Arbeitsfeld offen.

Ein Blick auf die **Therapie**, der hier nur am Rande erfolgen kann, hat die Erkenntnis zu berücksichtigen, daß der Schmerz bei der Lumbago hauptsächlich in der Rückenmuskulatur lokalisiert ist. Die Beseitigung des spastischen Muskelschmerzes muß oberstes Ziel sein. Damit lösen sich gleichzeitig auch evlt. sogar röntgenologisch erkennbare schmerz-reflektorische „Wirbelblockierungen", wie man sie beispielsweise bei den schmerzbedingten „skoliotischen Einstellungen" der LWS zu sehen bekommen kann. Zusätzliche Belastungen der Muskulatur — etwa durch Extensionen — sind geeignet, den Heilverlauf zu verzögern. *Böhlers* Grundsatz: „Nichts darf Schmerzen machen", sollte auch hier Beachtung finden. Schließlich heilt aber der Hexenschuß auch trotz solch robuster Behandlung aus. Die Ähnlichkeit der Rückenmuskel-

spasmen mit den Crampi läßt hingegen auch forcierte Dehnungen ähnlich wie an den Waden im Bereich der Wirksamkeit liegend erscheinen. Hier könnte die Chiropraxis ihr Wirkungsfeld haben (und auch jene Auffassung scheint hier ihre Begründung zu finden, die dem Lumbagokranken neben warmer Kleidung kräftige körperliche Bewegung und Betätigung empfiehlt).

Die Lumbalgie ist solcher Behandlung im allgemeinen nicht zugängig. Hier liegen ja die ursprünglichen Schmerzursachen nicht in der Muskulatur, die nur sekundär beteiligt ist, sondern an der Wirbelsäule.

Die allgemein geübten Extensionen haben hier ihren Ansatzpunkt und ihre Berechtigung.

Es ist eine Vielzahl von sinnreich konstruierten Apparaten zu diesem Zweck angeboten worden. Man stellt sich ihre Wirkung durch Druckentlastung von Bandscheiben vor. Mir haben sich am besten jene Apparate bewährt, die eine Mehrbeanspruchung der Muskulatur möglichst weitgehend vermeiden — ebenso wie eine Lordosierung ganz gleich an welcher Stelle der WS. Extensionskräfte der LWS-Behandlung, die in genau 180° entgegengesetzten Richtungen wirken, sind nicht günstig; dabei ist es gleich, ob sie als Schräg- oder Horizontalbetten konstruiert sind oder gar als umfangreiche Extensionsrahmen. Sie erfordern Streckstellung der Hüftgelenke und damit



Abb. 7: Seitliches Rö.-Bild (Skizze) zu Abb. 1. Es besteht eine hochgradige Lordose. Dadurch sind die Wirbel-Gel. des IV. Lenden-Segmentes besonders stark belastet. Die isolierte Arthrose gerade an dieser Stelle wird so verständlich. Es ist aber auch deutlich, welche maßgebliche Rolle die Krümmungsradien spielen und wie die Gesamthaltung der WS pathogenetisch bedeutsam für die Wirbel-Gel. ist. (Pfeil weist auf die arthrotischen Wirbelgelenke).

zwangsläufig ein Beibehalten der schmerzenden Lordose; ja sie führen die bei lumbalem Schmerz praktisch stets vorhandene kompensative, schmerzschonende relative oder absolute kyphotische Haltung zur Lordose zurück. Der Extensionszug und die erzwungene Lordosierung wird mit vermehrter reflektorischer Muskelspannung beantwortet — also mit unnötiger zusätzlicher Belastung. Auch pneumatisch arbeitende Geräte eignen sich aus dem gleichen Grunde nicht bzw. wenig — ob sie nun am Becken direkt angreifen oder an den Beinen.

Das den theoretischen Forderungen am besten entsprechende Gerät ist die Perlsche Schaukel. Die LWS kyphosiert gut, WS-Schmerzen verschwinden und die Muskulatur des Rückens wird weich. Sie soll vorher schon durch Wärme und Massage gelockert werden. Die Schaukel eignet sich auch vorzüglich zur Behandlung der Nucl.-Protrusionen und -Prolapse — wozu das Gerät ursprünglich entwickelt wurde.

Für die Glisson-Extension gilt das gleiche. Daß sie nur an der HWS, nicht aber bis zur LWS wirksam sein kann, wird oft verkannt.

Auch mit der Schlinge sollte man nicht im Liegen — selbst nicht auf dem Schrägbett (auch Streckbett genannt, mit Gegengewichten an den Füßen) extendieren. Die normale kyphotische Krümmung der BWS bringt es mit sich, daß der Zug bei Rückenlage meist im Sinne einer relativen oder gar tatsächlichen Lordosierung wirkt. Die Streckhaltung der HWS, wie sie röntgenologisch praktisch stets zur Darstellung im Rahmen des „Cervikal-Syndroms" kommt, ist ja eine kyphosierte (Schon-)Haltung! Man verstärkt sie am ehesten bei der Extension im Sitzen. Hier wird die Extensionswirkung noch durch die allmählich auftretende Entspannung des Pat. vermehrt, der mehr in die Schlinge hineinsinkt. Die Streckhaltung der HWS ist nicht Ursache der Schmerzen, sondern Folge. Man darf sie nicht gewaltsam — auch durch Extension nicht — beseitigen, wenn nicht vermehrte reflektorische Muskelspannung des Nackens hervorgerufen werden soll.

Bei der Extension im Sitzen erfolgt eine kyphosierende Bewegung der Wirbel zueinander.

Apparate, die das Widerlager zur Halsextension am Schultergürtel suchen, belasten zwangsläufig die Muskulatur, da sie reflektorisch vermehrte Spannung erzeugen. Das besonders deshalb, weil der Schultergürtel ja überwiegend von Muskulatur in seiner Lage gehalten wird. Solche Apparate sind daher wenig geeignet, auch wenn sie mit großem Aufwand technischer Raffinessen zu imponieren suchen.

Mehr soll hier über die Therapie nicht ausgeführt sein. Nur eine Bemerkung noch:

Die degenerativen WS-Erkrankungen sind auf lange Sicht betrachtet, auf jeden Fall aber quoad vitam, als harmlos, als gutartig anzusehen. Sie rechtfertigen den Einsatz von Röntgenbestrahlungen zur Beseitigung von Schmerzzuständen nicht mehr — besonders nicht in der heutigen Zeit. Wir haben genügend andere, harmlosere Mittel, die gut wirksam sind. Nur in Einzelfällen sind Ausnahmen zulässig. Verwerflich aber ist die Rö-Behandlung von Kreuzschmerzen noch in der Generationsphase stehender junger Männer und Frauen, wie man es leider immer wieder zu sehen bekommt.

Die augenblicklichen Kenntnisse über Rückenschmerzursachen erlauben es, sich von der Entstehung der Lumbago eine Vorstellung zu machen, die wegen ihrer Einfachheit einleuchtend ist und den tatsächlichen Verhältnissen besser gerecht zu werden scheint, als beispielsweise die Vorstellung einer rein mechanisch verursachten Blockierung der Wirbelgelenke.

Hauptlokalisation des Rückenschmerzes ist die Muskulatur. Das gilt besonders für die akute Form (Lumbago). Die intramuskuläre Stoffwechsellage wird durch die Tonuserhöhung ebenso gestört wie eine reguläre kapilläre Durchblutung des Muskels. Sicher spielen Irritationszustände des Sympathikus eine Rolle *(Bente)*, die sich u. a. in gesteigerter vasokonstriktorischer Erregbarkeit und vermehrter Schweißsekretion der Haut äußert. Ihr scheint eine gleiche in der Muskulatur zu entsprechen. Sie läßt schon bei geringen, sonst unterschwelligen Unterkühlungen (Zugempfindlichkeit) die ausreichende kapilläre Durchblutung des Muskels in relativ ausgedehnten, jedoch noch umschriebenen Bezirken (Reflexzone?) plötzlich versagen. Das besonders dann, wenn durch eine „ungeschickte" Bewegung oder eine anderweitige vermehrte Leistungsanforderung an die Muskulatur die obere Schwelle der eingeschränkten Leistungsbreite überschritten wird.

Haltungsänderungen der gesamten WS und Stellungsänderungen einzelner Wirbel (Kasuistik in der Monographie von *Max Lange*) veranlassen Abstandsminderungen einiger durch die Örtlichkeit oder durch Anlagestörungen prädisponierter Wirbelgelenke zu den benachbarten Wirbelbögen. Die Gelenkkapseln geraten hier in relative oder absolute Raumnot und werden funktions-mechanisch beansprucht, wenn nicht die Muskulatur zur Vermeidung dieses schmerzhaften Vorganges kompensativ und aktiv eine relative Abstandsvergrößerung durch Kyphosierung des betroffenen WS-Segmentes anstrebt. So wird auch hierdurch eine Tonuserhöhung der Muskulatur erzwungen. Ihr folgt zwangsläufig eine vermehrte Druckbelastung der WS, Wirbelgelenke und Bandscheiben mit allen nachteiligen Folgen. An den Wirbelgelenken entwickeln sich Arthrosen nicht allein wegen des erhöhten Druckes, sondern

auch als Folge der permanenten Stellungsänderungen. Ähnlich und so oft wie an anderen Gelenken werden sie auch hier von zeitweiligen „arthrotischen Reizzuständen" begleitet und sind gekoppelt mit Überlastungsmyalgien.. In schweren Fällen addiert sich oft ein Kapsel- und Periostschmerz an den Wirbelgelenken. Die klassische Lumbalgie aller Schweregrade wird so verständlich, ebenso wie ihre Therapie.

Eine „Wirbelblockierung" ist möglich und findet ihre Würdigung im Sinne einer reflektorischen Schmerzkontraktur, bei der die „blockierte" Gelenkstellung im Rahmen physiologischer Bewegungsbreite des Gelenkes durch die Muskulatur fixiert wird.

Schrifttum: Bayer u. Vierneisel: Z. Orthop., 82, 3 (1952), S. 404. — Bente u. Schmid: Medizinische (1952), S. 818. — Keller, G.: Z. Orthop., 83, 2 u. 4 (1953), Frankfurt. Z. Path., 64 (1953). — Lange, M.: Die Wirbelgelenke. F. Enke, Stuttgart (1936). — Santo: Z. Anat., 104 (1935); Anat. Anz., 85 (1937). — Schmincke u. Santo: Zbl. Path., 55 (1932). — Töndury: Z. Anat. Entwickl.-Gesch., 110 (1948), S. 568. — Zukschwerdt-Emminger: Wirbelgelenk und Bandscheibe. Hippokrates-Verlag, Stuttgart 1955.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. G. Keller, Facharzt f. Orthop., Amberg/Opf., Balanstr. 8.

DK 617.559 - 009.76

Aus der Medizinischen Klinik des Städt. Krankenhauses Ludwigshafen/Rhein (Chefarzt: Prof. Dr. med. M. *Hochrein*)

Nil nocere! Einige wichtige Komplikationen und Schädigungsmöglichkeiten bei technisch-diagnostischen Maßnahmen in der Inneren Medizin*)

von HEINZ PANTLEN

Zusammenfassung: Jede instrumentelle Methode beinhaltet gewisse unvermeidbare Gefahren. Die Indikationsbreite einer Methode hängt wesentlich von ihrer Komplikationsbelastung ab. Prinzipiell zu warnen ist vor indikationsloser bzw. unnötiger instrumenteller Diagnostik. Die meisten technisch-diagnostischen Methoden sind bei einer durchschnittlichen manuellen Begabung erlernbar, die Beherrschung mancher Methoden setzt überdurchschnittliches manuelles Geschick voraus. Die Beurteilung jedes Mißerfolges bei Durchführung einer Untersuchung soll bei der Selbstkritik und nicht bei der Kritik an der Methode beginnen. Die Kenntnis der vermeidbaren und unvermeidbaren Komplikationsgefahren einer Methode ist wichtig, nur durch sie gelingt es, Schäden zu verhüten bzw. der Ausweitung einer eingetretenen Komplikation vorbereitet und zweckvoll entgegenzutreten.

Summary: Every instrumental method contains certain unavoidable dangers. The scope of indications depends chiefly on the number of possible complications. In any case measures without indication and unnecessary instrumental measures must be warned against. Most technical diagnostic methods can be learned by any doctor with an average manual dexterity, the control of various methods requires more than average dexterity. The judgment of every failure in the performance of an examination should begin at self-criticism and not at critisizing the method. The knowledge of avoidable and unavoidable dangerous complications of a method is important. It helps in the avoidance of injuries by careful handling to counteract complications.

Die medizinische Diagnostik wurde in den letzten Jahrzehnten durch zahlreiche Untersuchungsmethoden bereichert. Obgleich diese Entwicklung im Interese des allgemeinen Fortschrittes der Medizin stattfand, hat sie verschiedenartige Gefahrenmomente mit sich gebracht, von denen selbst ein großer Teil der klinischen Routinemethoden nicht völlig frei ist und die hier an Hand eigener Erfahrungen und des Schrifttums zusammenfassend dargelegt werden sollen.

Intravenöse Eingriffe

Einer der in jeder Klinik täglich sehr häufig durchgeführten Eingriffe ist die **Venenpunktion** zur Blutgewinnung oder Injektion von Kontrastmitteln sowie von chemischen Testsubstanzen. Selten können infolge einer Venenpunktion durch Verletzung eines Hautnerven über Wochen anhaltende Paraesthesien oder Schmerzempfindungen in der Umgebung des Punktionsbereiches auftreten. Wegen der stets in Rechnung zu stellenden Kollapsgefahr sind Blutentnahmen womöglich im Liegen durchzuführen.

An Injektionskomplikationen steht die **Thrombophlebitis** an erster Stelle. Manche in der Laboratoriumsdiagnostik verwendeten Testmittel können auch bei einwandfreier intravenöser Applikation zu ausgedehnten über Wochen anhaltenden Thrombophlebitiden Anlaß geben. Dies ist vor allem vom Bromsulphalein bekannt (*Rosenquist, Frey u. a.*).

Wir selbst haben über sieben Thrombophlebitiden bei 220 Bromsulphaleininjektionen berichtet (*Pantlen und Ruppel*), wobei fünf der betroffenen Patienten eine Neigung zu Venenentzündung angaben. Erst unlängst stellte ein von uns begutachteter Chemiker wegen einer über mehrere Wochen anhaltenden Thrombophlebitis nach Bromsulphaleininjektion sogar Haftpflichtantrag, da er über die bekannte Komplikationsmöglichkeit vor Durchführung des Bromsulphaleintestes nicht aufgeklärt worden sei.

Selten wurden bei Wiederholungen des Bromsulphaleintestes schwere, ja tödliche Anaphylaxien mitgeteilt (*Chambers und Moister, de Andino und McKeown, McVay, Walter und Kosolka*) und deshalb zur Intrakutantestung vor Wiederholungsuntersuchungen geraten.

Kontrastmittelinjektionen können zu toxischen Allgemeinwirkungen und Überempfindlichkeitsreaktionen führen. (Bei intravenöser Applikation ist mit toxischen Wirkungen ernsthafter Art kaum zu rechnen, wohl bei intraarterieller Injektion.) Rasche Kontrastmittelinjektionen können Unverträglichkeitserscheinungen wie Schwindelgefühl, Übelkeit, Erbrechen und stärkeren Blutdruckabfall zur Folge haben. Durch den Blutdruckabfall kann nach *Wickbom* unter Umständen die Nierendurchblutung erheblich herabgesetzt sein und bei Pyelographien die Kontrastmittelausscheidung nachteilig beeinflußt werden. Trotzdem empfehlen manche Autoren bei der intravenösen Pyelographie die Schnellinjektion — 20 ccm Kontrastmittel in 10 Sek. — im Interesse einer besseren Bildqualität (*Friedmann, Lobsenz und Jauernig, Schneidrzik, Ebbinghaus*). Unseres Erachtens kann auf die Schnellinjektion bei Verwendung eines Gürtelkompressoriums zur intravenösen Pyelographie verzichtet werden, ohne daß deshalb schlechtere Pyelogramme in Kauf genommen werden müßten. — Um die Gefahr der toxischen Schädigung nach Mög-

*) Erweiterte Fassung eines Vortrages anläßlich der 2. wissenschaftlichen Tagung der Saarländisch-Pfälzischen Internistengesellschaft, Saarbrücken 1958.

Abb. 1

Abb. 2

Abb. 3: Leber und Pankreas-Tumor im Schnittpräparat. Der Pfeil zeigt auf die sondierte Fistel.

Abb. 4: > zeigt auf den Pylorus, ↑ auf die Stenose durch das Pankreas-Kopf-Ca. Dazwischen der Bulbus mit sondierter Fistel.

F. Polstorff: Beitrag zur Boeckschen Sarkoidose

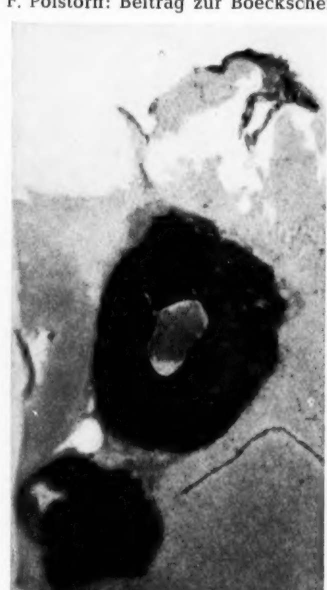


Abb. 1: Übersichtsbild der Herdbildung. Färbung: van Gieson (Celloidin). Geringe Lupenvergrößerung



Abb. 2: Pia, schwache Vergrößerung. Toluidinfärbung

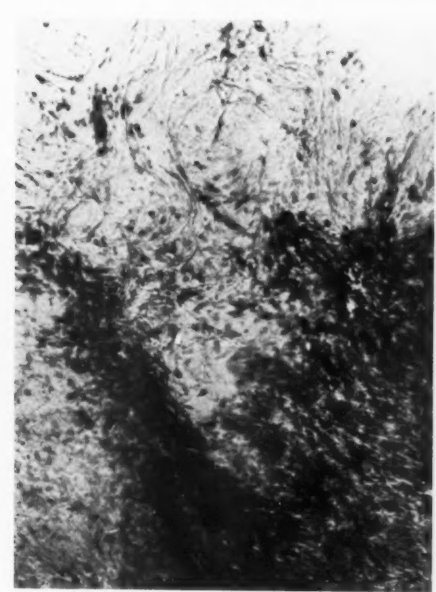


Abb. 3: Großhirn, Herdrand, schwache Vergr. Toluidinfärbung

Abb. 1: ♀, E. I., 19 J., seitl. WS-Ganzaufnahme. Rundrücken bei altem Morbus Scheuermann

Abb. 2: ♀, St. L., 50 J., Gewohnheitshaltung (Kopfhaltung nicht korrigiert). Geringe Teilskoliose der oberen Brustwirbelsäule

Abb. 3: ♀, St. L., 50 J., seitl. WS-Ganzaufnahme

Abb. 4: ♂, Sch. P., 21 J., seitl. WS-Ganzaufnahme. Steilstellung der HWS. Abflachung der Brustkyphose

H. D. Renovanz: Klinische und experimentelle Untersuchungen über ein toxizitätsgemindertes INH-Derivat, Inhasan ®

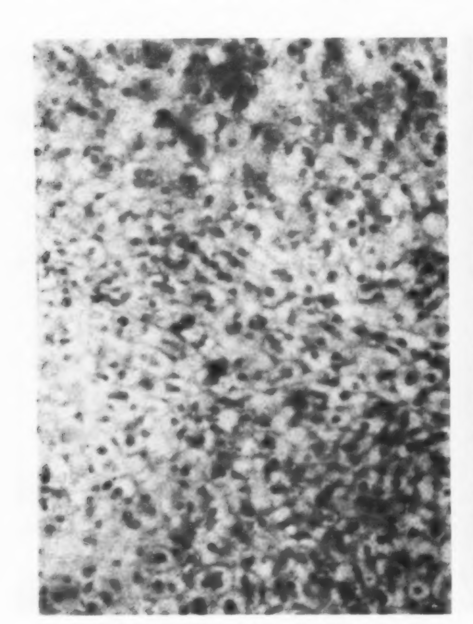


Abb. 1: Meerschweinchenleber nach Behandlung mit 400 mg/kg Körpergewicht Inhasan® über 100 Tage. Sudanfärbung, Blaufilter. Die vereinzelt gelagerten Fetttropfen heben sich dunkel heraus.

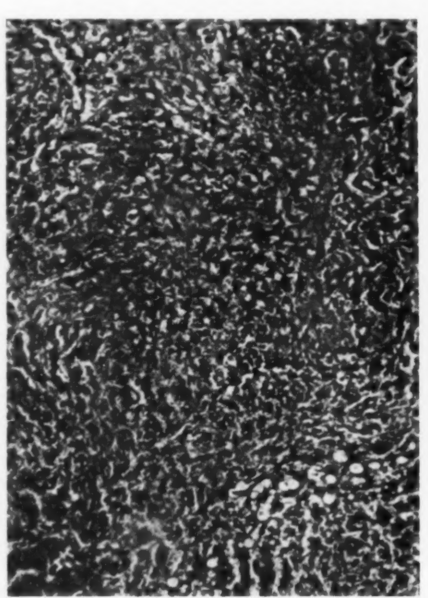


Abb. 2a: Meerschweinchenleber. Infektion mit etwa 4000 Keimen in die Leistenbeuge. Getötet nach 50 Tagen. Multiple Tuberkel mit beginnender zentraler Verkäsung (Phasenkontrast)

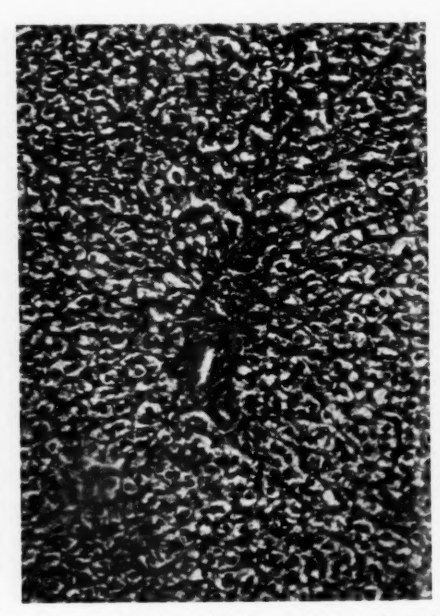


Abb. 2b: Meerschweinchenleber. Infektion mit etwa 4000 Keimen in die Leistenbeuge. 40 Tage mit 100 mg/kg Körpergewicht Inhasan® behandelt. Geringes perivaskuläres Infiltrat (Phasenkontrast)



Abb. 1



Abb. 2

Abb. 3

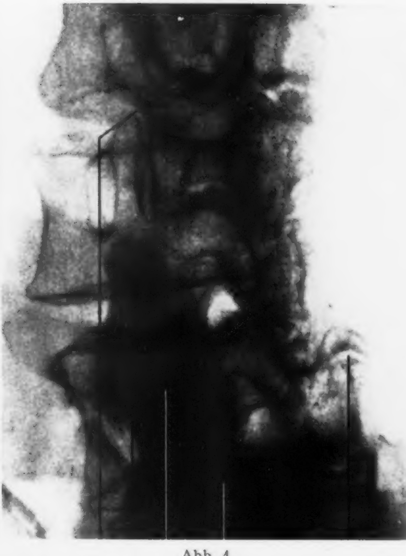


Abb. 4

Abb. 1: Arthrose der Wirb.-Gel. L IV/V und LS re. Corpus liberum am re LS-Gelenk (b). Wahrscheinlich besteht hier auch primär eine Hyperplasie der Gelenkfortsätze des IV. Lendensegmentes. Massive Randwülste (a). Starke Abstandsminderung Wirb.-Bogen zu Gel.-Fortsatz. An diesen Stellen wird die Gelenkkapsel und das Periost des gegenüberliegenden Wirbelbogens funktionsmechanisch beansprucht (gewalkt).

Abb. 2: Schmerzreflektorische Kontraktur des re. Wirbel-Gel. im Wirbelsegment L II (Gelenk-„Blockierung") (Pfeil). Ursache ist eine Fraktur des re oberen Gelenk-Fortsatzes an LW III, die bei einem 18j. Mädchen entstand, als sie sich bei einem Kopfsprung im Schwimmbecken überschlug.

Abb. 3: Morbus Scheuermann. Rö eines Sekt.-Präp. Die Scheuermann-Kyphose hat eine Verstärkung der Lendenlordose erzwungen. Hier ist daher eine LS-Arthrose entstanden. Gleichzeitig ist es zu einer Minderung der Fortsatz-Bogen-Distanz gekommen, die zu funktionsmechanischer Beanspruchung der Gelenkkapsel und des Periostes geführt hat (Pfeil).

Abb. 4: Schwere Arthrose der Wirbel-Gel. bei Skoliose und gleichzeitiger Hyperplasie der Gel.-Fortsätze. Eine hochgradige pathol. Abstandsverminderung (Gel.-Fortsatz-Bogen-Distanz) ist eindeutig, ebenso wie die absolute Raumnot der Gelenk-Kapseln, die hier sicher schon vollständig zerstört sind (Pfeile).

Abb. 5: Histol. Präp. eines normalen Wirbelgelenkes. Elastika-Färbung. a) = Kapsel, b) = Processus mamillaris des Gel.-Fortsatzes.

Abb. 6: Funktionsmechanisch bereits weitgehend gestörte Gelenkkapsel. Die Elastika-Bündel verlaufen nicht mehr so klar gradlinig (Pfeile). Man kann sich die Beanspruchung der Gelenk-Kapsel bei den Bewegungen des Gelenk-Fortsatzes gut vorstellen.



Abb. 6

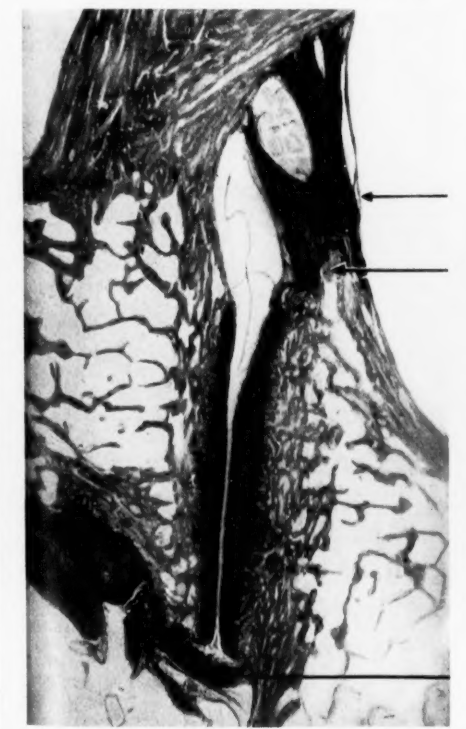


Abb. 5

Chr. Hackmann: Beobachtungen über die Beeinflußbarkeit von Alterserscheinungen bei Versuchstieren

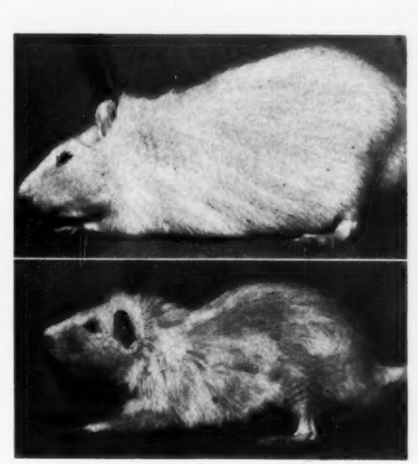


Abb. 1
Versuch vom 4. 6. 1957. Inzuchtratten gleichen Alters und Geschlechts 60 Wochen nach Versuchsbeginn.

Oben: 100 mg/kg D-Zusatz zum Grundfutter, unten Grundfutter ohne Zusatz. Der Unterschied im Zustand sowie im Haarkleid ist deutlich zu erkennen.



Abb. 3
oben: Versuch vom 8. 10. 1957; Ratte 3 zu Versuchsbeginn: Struppiges Fell, steife Haltung.

unten: Dieselbe Ratte nach 2 Monate langer Fütterung mit tägl. 15 mg D.: Glattes Fell und besserer Allgemeinzustand.

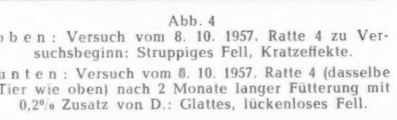



Abb. 4
oben: Versuch vom 8. 10. 1957. Ratte 4 zu Versuchsbeginn: Struppiges Fell, Kratzeffekte.
unten: Versuch vom 8. 10. 1957. Ratte 4 (dasselbe Tier wie oben) nach 2 Monate langer Fütterung mit 0,2% Zusatz von D.: Glattes, lückenloses Fell.



Abb. 5
oben: Versuch vom 5. 3. 1958. Über 2 Jahre alte Ratte. Struppiges Fell, Haarausfall (sichtbare Hautfalten am Hinterschenkel).
unten: Versuch vom 5. 3. 1958. Dieselbe Ratte wie oben. Ergebnis nach 1 Monat Fütterung mit Zusatz von 0,1% D.: Besserer Gesamtzustand. Fell dicht und glatt. Die vorher kaum noch erkennbare gelbweiße Fellzeichnung der BD III-Ratte tritt wieder deutlich hervor.

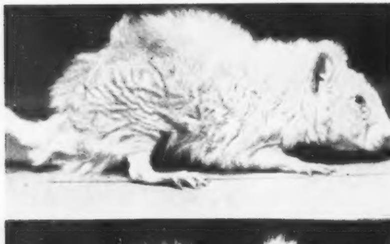



Abb. 6
oben: Versuch vom 5. 3. 1958. Kontrollratte zu Beginn des Versuchs. Starker Haarausfall, so daß die Hautfalten sichtbar werden.
unten: Versuch vom 5. 3. 1958. Dasselbe Tier wie oben 1 Monat später. Zustand unverändert. Eine Besserung trat auch in der Folgezeit nicht ein.

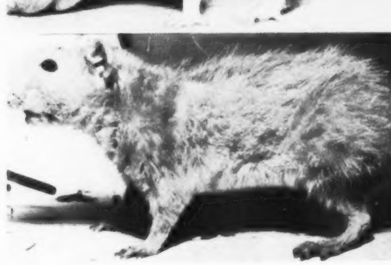



Abb. 7
oben: Versuch vom 5. 3. 1958. Ratte 7 zu Beginn des Versuchs.
unten: Versuch vom 5. 3. 1958. Dasselbe Tier wie oben nach 1 Monat Behandlung (0,1% D. + 0,1% p-Aminobenzoesäure). Struppiges Fell. Eine Besserung trat auch in der Folgezeit nicht ein.



Abb. 8
oben: Versuch vom 17. 12. 1957. Ratte 10 zu Beginn des Versuchs. Dünner Haarwuchs, kahle Stellen.
unten: Dieselbe Ratte 2 Monate später nach Fütterung mit 0,1% Zusatz von MD.: Fell glatt, guter Allgemeinzustand.




Abb. 9
oben: Maus 98/3 zu Versuchsbeginn. Ziemlich gutes Fell mit einigen kahlen Stellen an Schulter und Rücken. Linsentrübung.
unten: Dieselbe Maus nach 6wöchiger Fütterung mit einem Zusatz von 0,2% D. zum Grundfutter. Besserung des Haarkleides an den kahlen Stellen. Rückgang der Augenveränderungen bis auf einen geringen Rest.

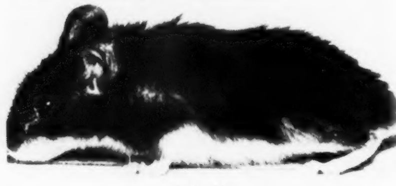



Abb. 10
oben: Versuch vom 11. 12. 1957. Maus 99/3 zu Versuchsbeginn. Seniler Marasmus. Starker Haarausfall, so daß Hautfalten sichtbar werden. Linsentrübung links.
unten: Dasselbe Tier wie oben nach 6wöchiger Fütterung mit Zusatz von D. Fell dicht u. glänzend. Linsentrübung nicht mehr zu erkennen.




Abb. 11
oben: Versuch vom 11. 12. 1957. Maus 102/3 zu Versuchsbeginn.
unten: Versuch vom 11. 12. 1957. Dieselbe Maus nach 6wöchiger Fütterung mit Zusatz von 0,2% D. zum Grundfutter.

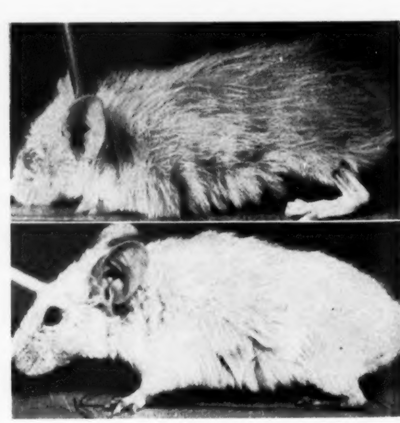


Abb. 12
oben: Versuch vom 17. 1. 1958. Über 2 Jahre alte Maus mit starkem Haarausfall u. Lidrandentzündung.
unten: Versuch vom 17. 1. 1958. Dieselbe Maus wie oben nach 3wöchiger Behandlung mit 0,2% D. zum Grundfutter. Dichtes Fell, Augenentzündung ausgeheilt.

lichkeit zu verringern, ist insbesondere bei arteriographischen Kontrastmitteluntersuchungen lebenswichtiger Organe unter allen Umständen den neueren trijodierten Kontrastmitteln wegen ihrer geringen Toxizität der Vorzug zu geben. — Schwere anaphylaktische Reaktionen sind glücklicherweise selten. *Pendergrass und Mitarb.* beobachteten von 1942 bis 1952 bei 3,8 Mill. intravenösen Pyelographien 31 Todesfälle, d. h. auf etwa 122 000 Injektionen kam ein Todesfall. *Von Braunbehrens* gab 1940 auf etwa 50 000 Injektionen, *Pizon* 1956 auf etwa 80 000 Injektionen einen Todesfall an. Eine Verminderung der tödlichen anaphylaktischen Reaktionen ist auch durch die Einführung des Urografins, das wohl gegenwärtig als das bestverträgliche Kontrastmittel anzusehen ist, offenbar nicht erfolgt. Der Wert der Vortestung als Vorbeugungsmaßnahme gegen derartige Komplikationen wird zum Teil angezweifelt *(Ebbinghaus)*. Tödliche Anaphylaxien sind auch nach Vortestung und bei der Vortestung selbst beobachtet worden. Auch im neuesten Schrifttum treten manche Autoren jedoch weiterhin entschieden f ü r die Vortestung ein *(Brüdigam und Moeller)*.

Knochenmarkspunktion

Zwischenfälle bei Knochenmarkspunktionen wurden im neueren Schrifttum kaum mehr erwähnt. Unmittelbar nach dem letzten Krieg wurden wiederholt zum Teil tödliche Komplikationen bei Sternalpunktionen, intrasternalen Infusionen und Bluttransfusionen mitgeteilt *(Breitenecker, Wiedemann, Roer, Nehmann, Regenbogen, Fudalla, Holldack)*. Die größte Gefahr ergibt sich bei intrasternalen Infusionen oder Transfusionen durch v e r s e h e n t l i c h e I n s t i l l a t i o n i n d a s M e d i a s t i n u m. Die Punktion der Aorta wurde in wenigen Einzelfällen bekannt. — Alle Komplikationen bei der Sternalpunktion beruhen auf der Durchstoßung der Lamina interna sterni. Die heute wohl allgemein übliche Verwendung von Sternalpunktionsnadeln mit Arretierplatten bietet hiergegen einen gewissen Schutz. In dem von *Holldack* mitgeteilten Fall war allerdings trotz Gebrauch einer modernen Sternalpunktionsnadel die Lamina interna durchstoßen worden. Gegen ein zu tiefes Eindringen der Kanüle empfiehlt sich die Einführung in den Markraum mit einem kleinen Hammer, wie dies von *Fudalla* beschrieben wurde. Die Gefahr der Durchstoßung der Lamina interna ist bei dieser Methode wesentlich geringer als bei Einführung durch Druck. *Regenbogen* empfiehlt bei intrasternalen Infusionen die Lage der Kanüle im Markraum durch vorherige Markaspiration in jedem Fall zu überprüfen. Bei Perforation der Lamina interna darf am gleichen oder folgenden Tag keine intrasternale Infusion erfolgen! — Die Sternalpunktion soll stets am ungefährlichsten Punktionsort, in Höhe des Ansatzes der zweiten Rippe, durchgeführt werden.

Zu allen Knochenmarkspunktionen sollen möglichst bruchsichere gut gepflegte Kanülen verwendet werden. Wir selbst erlebten bei Durchführung einer Venographie vom äußeren Knöchel aus das A b b r e c h e n e i n e r P u n k t i o n s k a n ü l e. Der hinzugezogene Chirurg versuchte das im Knochen steckengebliebene Kanülenende mit einer Zange zu entfernen. Dabei brach das aus dem Knochen noch herausragende Kanülenstück ab und mußte später operativ entfernt werden. Um eine derartige Komplikation zu vermeiden, soll bei Abbrechen einer Kanüle das Ziehen des zurückgebliebenen Bruchstückes mittels Zange nur bei in die Kanüle eingeschobenem Mandrin erfolgen. Hierdurch wird das Abbrechen des freien Kanülenendes verhindert.

Liquorpunktionen

Die vor dem zweiten Weltkrieg gegen eine routinemäßige Anwendung der S u b o k z i p i t a l p u n k t i o n vorgebrachten Bedenken *(Knierer, Weidner, Kehrer)* scheinen inzwischen weitgehend überwunden zu sein. Berücksichtigt man, daß die Lumbalpunktion sehr viel häufiger ausgeübt werden dürfte als die Subokzipitalpunktion, dann ergibt sich bei letzterer aber doch wohl eine deutlich vermehrte Belastung mit ernsthaften, zum Teil tödlichen Komplikationen. Hieran ändert auch das große Material komplikationslos durchgeführter Subokzipitalpunktionen nichts, wie es schon vor dem letzten Krieg unter anderem aus den Kliniken von *Bering* und *Memmesheimer* vorgelegt wurde. Zu Recht wurde darauf hingewiesen, daß die Subokzipitalpunktion nur in die Hand eines mit der Technik auf Grund fortlaufender Übung gut vertrauten Arztes gehört. Dann sind Medulla-Verletzungen durch zu tiefen Einstich nicht zu befürchten. Auch routinierte Untersucher (Literatur siehe oben!) haben jedoch tödliche Zwischenfälle bei der Subokzipitalpunktion erlebt, die überwiegend auf Blutungen infolge Verletzung atypisch verlaufender Blutgefäße zurückgeführt wurden.

Die bei der L u m b a l p u n k t i o n häufiger zu beobachtenden artefiziellen Blutbeimengungen sind dagegen in der Regel harmlos. Die Beobachtung eines extraduralen Hämatomes mit Nervenausfallserscheinungen *(Olansky)* stellt eine große Seltenheit dar. Bei erheblichen Fehlhaltungen der Lendenwirbelsäule kann die Liquorgewinnung durch Lumbalpunktion undurchführbar sein. Man soll sich in diesen Fällen nicht zu unkontrolliertem Herumstochern verleiten lassen, da hierdurch Blutungen, Bandscheibenverletzungen und periostale Reaktionen provoziert werden können. Bei wiederholten Einstichen leidet auch im allgemeinen die erforderliche A s e p s i s Not; hierin dürfte die Ursache selten beobachteter Infektionen des Stichkanals zu suchen sein.

Als häufige Komplikationen der Lumbalpunktion und als Nachteil gegenüber der Subokzipitalpunktion gilt der p o s t p u n k t i o n e l l e K o p f s c h m e r z in etwa 10% der Fälle, auf dessen Ursache hier nicht näher eingegangen werden soll. Nach unserer Erfahrung ist die P r o s t i g m i n - P r o p h y l a x e wie sie von *Moschik de Reye* beschrieben wurde, empfehlenswert.

Bei erheblich gesteigertem intrazerebralem Druck und hochsitzenden Halsmarktumoren *(Cordel)* ist die Liquorpunktion wegen der Gefahr der Atemlähmung kontraindiziert oder im äußersten Bedarfsfall auf das Ablassen einer nur geringen Liquormenge zu beschränken. — Die Subokzipitalpunktion soll bei diesen Fällen weniger gefahrvoll sein als die Lumbalpunktion.

Magensondierung

Eine eigene Beobachtung gibt Anlaß, auf eine Komplikation der Magensondierung hinzuweisen, die nicht auf die Mißachtung einer der bekannten K o n t r a i n d i k a t i o n e n f ü r d i e M a g e n s o n d i e r u n g — Pfortaderhochdruck, Magenblutung, Aortenaneurysma — zurückzuführen war: Eine Schwester instillierte nach Einführung der Magensonde einen Teil des Probetrunkes in die Sonde, obwohl die Untersuchungsperson hustete und nach Luft rang, und sich schließlich die Sonde entfernte. Als Folge des Eingriffs trat eine hartnäckige Aspirationspneumonie mit Begleitpleuritis auf. Da die Magensondierung häufig von ärztlichem Hilfspersonal vorgenommen wird, ist immer wieder darauf hinzuweisen, daß einmal die Sonde auch in die Luftröhre gleiten kann. Dies geschieht eigentlich erstaunlicherweise nur sehr selten, wenn man bedenkt, wie spielerisch leicht ein Bronchialkatheter bei nur geringer Kehlkopfanästhesie auf transnasalem Weg in die Trachea eingeführt werden kann.

Rektoskopie und Kontrasteinlauf

Nur ein kleiner Teil der Rektoskopien durchführender Ärzte dürfte von einer größeren Anzahl bekanntgewordener tödlicher Rektoskopiekomplikationen Kenntnis besitzen. Wir selbst erlebten bei der Rektoskopie eines 76j. Mannes vor längerer Zeit eine tödlich verlaufende Mastdarmperforation, ohne daß autoptisch ein pathologischer Darmbefund nachgewiesen werden konnte. Die Perforation war bei der Untersuchung nicht bemerkt worden. — *Seylan* berichtete 1956 über 118 in der Literatur mitgeteilte Fälle von Mastdarmperforation bei Rektoskopien und über fünf eigene Beobachtungen. Danach sind vor allem alte und kachektische Patienten sowie Patienten mit entzündlichen Veränderungen der Dickdarmschleimhaut gefährdet, wenn größere Luftmengen eingeblasen werden oder eine Lokalanästhesie dem Eingriff vorausging. Die Luft-

einblasung ist deshalb nach Möglichkeit sparsam vorzunehmen; nicht selten erübrigt sie sich auch bei der hohen Rektoskopie dem Geübten. Vor allem ist an die Möglichkeit der Darmperforation im Anschluß an eine Rektoskopie deshalb zu denken, um beim Auftreten peritonealer Symptome sofort die allein rettende chirurgische Versorgung der Perforation durch Übernähung und Drainage in die Wege zu leiten.

Bei Kontrasteinläufen sollte die Lufteinblasung nur bei entsprechender Indikation — fraglicher Stenose — vorgenommen werden. Eine Kolonperforation bei Bariumeinlauf ohne Lufteinblasung wurde von *Shapiro und Rifkin* als Einzelfall der Literatur mitgeteilt.

Zystoskopie und Pyelographie

Die wichtigsten Zystoskopiekomplikationen hängen mit der Einführung des Instrumentes beim Manne zusammen und sind überwiegend auf die Außerachtlassung wesentlicher Lehrbuchvorschriften zurückzuführen: Verletzungen der Harnröhre und männlichen Adnexe durch gewaltsames Vorgehen sowie Anästhesiezwischenfälle durch Verwendung zu hochprozentiger Anästhesielösung (Pantocain mehr als ½‰ig). Die Ureterenkatheter sollen nur im Rahmen einer Pyeloskopie weiter als 15 cm hochgeführt werden, da sonst Nierenbeckenperforationen zu befürchten sind *(Kneise und Schober)*. Für die Röntgendarstellung eines normalen Nierenbeckens reichen 5—7 ccm Kontrastmittel. Das Kontrastmittel soll behutsam, nicht ruckartig instilliert werden, um pyelorenale Refluxe und Nierenbeckenperforationen zu vermeiden. Auf vier von *Druckmann und Schorr* mitgeteilte Fälle von Nierenbeckenperforation bei pyelorenalem Reflux wird verwiesen.

Umstritten ist die Frage der gleichzeitigen doppelseitigen retrograden Pyelographie. Diese wird von *Kneise und Schober, Pflaumer u. a.* abgelehnt. Als Hauptgefahr gilt die reflektorische Anurie. *Grieve und Lowe* berichteten 1955 über eine 60 Stunden anhaltende Anurie bei beidseitigem pyelorenalem Reflux, *Figdor* 1956 über drei Fälle von Niereninsuffizienz nach beidseitiger retrograder Pyelographie. Bei den drei letztgenannten Fällen bestanden doppelseitige Nierenerkrankungen. Zweifellos ist die häufig schematisch vorgenommene doppelseitige retrograde Pyelographie nicht zu befürworten. Die Auffassung mancher Untersucher, eine doppelseitige retrograde Pyelographie dürfe grundsätzlich nur als zweiseitiger Eingriff ausgeführt werden, hat sich bislang allerdings nicht allgemein durchgesetzt.

Ein verschieden beurteiltes Problem ist auch der Ureterenkatheterismus bei der Nierentuberkulose. Zum Teil wird vor der Katheterisierung der primär erkrankten Seite gewarnt *(Schleussing und Weber)*, um der mechanischen Aktivierung tuberkulöser Herde zu begegnen. Von anderer Seite wird die Katheterisierung der gesunden oder sekundär erkrankten Seite wegen der Gefahr der Keimverschleppung abgelehnt. *(May, Dettmar, Pflaumer u. a.)*. Wir selbst ziehen bei entsprechender Indikation den beidseitigen Ureterenkatheterismus bei der Nierentuberkulose dem zweizeitigen Eingriff vor *(Pantlen)*.

Die wichtigste Maßnahme zur Ausschaltung der mit der retrograden Pyelographie verbundenen Schädigungsmöglichkeiten stellt das Bemühen um eine optimale intravenöse Aufnahmetechnik dar. Bei der intravenösen Pyelographie sind nur ganz vereinzelt schwerere Komplikationen bekanntgeworden, wenn man von den eingangs erwähnten Überempfindlichkeitsreaktionen absieht. *Bartels und Mitarb.* sowie *Brüdigam und Moeller* berichteten jeweils über eine tödlich verlaufende Anurie bei einem Plasmozytom-Patienten im Anschluß an eine intravenöse Pyelographie. (Bemerkenswert ist, daß sich auch unter den bereits angeführten drei Fällen von *Figdor* ein Plasmozytomfall befand, bei dem nach der retrograden Pyelographie eine Niereninsuffizienz auftrat.) — Als Kontraindikationen der intravenösen Pyelographie gelten allgemein die Niereninsuffizienz, schwere Leberschäden, Hyperthyreoidismus. *Ebbinghaus* hält dem entgegen die intravenöse Pyelographie auch bei erheblicher Einschränkung der Nierenfunktion für unbedenklich. Immerhin muß man sich fragen, ob die Durchführung der Untersuchung beim Niereninsuffizienten sinnvoll ist.

Leberpunktion, Laparoskopie und zugehörige Methoden

Auf die Gefahren der Laparoskopie und Leberpunktion wurde von uns an anderer Stelle ausführlich eingegangen. Wir fassen die folgenden wichtigen Punkte hier zusammen:

Zu warnen ist vor Anlage des Pneumoperitoneums im Leberbereich: Anstich der Leber und tödliche Luftembolie kann die Folge sein. Bei lege artis vorgenommener Bauchpunktion sind im Rahmen laparoskopischer Untersuchungen unseres Wissens bisher Luftembolien nicht beschrieben worden. — Die Gefährdung zur Luftembolie ist bei einmaliger Auffüllung des Pneumoperitoneums offensichtlich wesentlich geringer als bei wiederholten Füllungen, wie sie in der Behandlung der Lungentuberkulose eine Rolle spielen. *Burman* schätzt, daß bei dreijähriger Behandlung Tuberkulöser mittels Pneumoperitoneum etwa 1% (!) der Fälle eine Luftembolie bekommt. — Die Häufigkeit des komplizierenden Mediastinalemphysems oder Pneumothorax wird von einzelnen Autoren sehr verschieden angegeben. Als Ursache kommen Zwerchfellhernien, insbesondere Hiatushernien in Betracht. Der röntgenologische Ausschluß einer Zwerchfellhernie ist deshalb der Laparoskopie stets voranzustellen! — Manche Autoren *(Hörmann, Motschmann, Rösner, Wenderoth)* berichteten über Luftübertritt in den Mediastinalraum oder in die Pleurahöhle, ohne daß eine Kommunikation mit der Bauchhöhle bestand und gaben hierfür verschiedene Erklärungen, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann. Unklar bleibt, weshalb von manchen Untersuchern sehr viel häufiger als von anderen Mediastinalemphysem beobachet wurden. — Skrotalemphyseme sind selten, meist harmlos. *Wynn-Williams* beobachtete bei Anlage eines Pneumoperitoneums das gleichzeitige Auftreten eines Skrotalemphysems und einer inkarzerierten Leistenhernie.

Die **Hauptgefahren der Leberpunktion** sind, ob diese gezielt, d. h. unter laparoskopischer Sicht oder blind durchgeführt wird, die Nachblutung und die gallige Peritonitis bzw. Pleuritis. Zur Vorbeugung gegen ernsthaftere Nachblutungen empfiehlt sich vor dem Eingriff die regelmäßige Überprüfung der Blutgerinnungsverhältnisse und die prophylaktische Gabe von Vitamin K. Lebermetastasen sollen wegen der erhöhten Gefahr der Nachblutung nur bei Unklarheit der makroskopischen Diagnose punktiert werden. (Wir begnügen uns bei diesen Fällen mit der oberflächlichen Gewebsentnahme mittels eines kleinen Zängchens.) Bei laparoskopischer Punktion kann einer anhaltenden Nachblutung durch lokale Applikation von Topostasin oder durch Elektrokoagulation des Einstichs begegnet werden. — Bei Milzpunktionen ist die elektrische Verschorfung der Einstichwunde grundsätzlich vorzunehmen.

Leber**blind**punktionen werden von uns nur noch transpleural, nach Möglichkeit im Bereich der pars fixata hepatis ausgeführt. Außerdem legen wir Wert auf die von *Bock* angegebene anschließende Lagerung. Diese beiden Punkte erscheinen uns zur Vorbeugung gegen Blutungen beachtenswert. Wir haben selbst bei über 200 Leberblindpunktionen, die wir neben der Laparoskopie bei entsprechender Indikation durchführen, bisher keine ernsten Komplikationen erlebt. — Große Zurückhaltung mit der Leberpunktion ist bei ikterischen Lebererkrankungen geboten. Als strenge Kontraindikation hat auf Grund der in den letzten Jahren bekannt gewordenen Erfahrungen *(Gallison und Skinner, Kleitsch und Kehne, Leipetseder, Rubenstone und Mitarb., Weller)* der Verdacht eines Verschlußikterus gelten. (Dabei ist zu beachten, daß auch bei nicht grün verfärbter Leber ein Verschlußikterus bestehen kann!) *Rosenbaum* sah bei 17 gezielten Punktionen an Patienten mit extrahepatischem Verschlußikterus und normaler Leberfarbe 8mal Komplikationen auftreten.

Die transabdominale Cholangiographie wird unter laparoskopischer Sicht *(Lee, Keil und Landis, Kalk, Henning)*, aber auch blind *(Carter und Saypol, Kidt, Mandl)*

durchgeführt. Manche Untersucher verfügen bereits über ausgedehnte Erfahrungen in der Anwendung dieser heroisch anmutenden Methode; *Royer* berichtete schon 1955 über 533 laparoskopische Cholangiographien. Trotzdem hat sich dieser Eingriff bisher wegen der Gefahr der galligen Peritonitis noch nicht allgemein einführen können. Warnungen sind immer wieder geäußert worden *(Markoff, Pröscher und Brandt).* Bei strenger Indikationsstellung dürfte die Methode auch nicht allzu häufig angezeigt sein. Die Ansichten gehen vorläufig noch auseinander, ob die Gallenblase gefahrloser direkt von der freien Bauchhöhle aus oder durch die Leber hindurch punktiert wird *(Rosenbaum).*

Bei der von *Wannagat* inaugurierten Methode der Splenoportographie unter laparoskopischer Sicht sind nach den ausgedehnten Erfahrungen von *Wannagat* selbst nennenswerte Komplikationen nicht zu befürchten. Die Durchführung dieses Eingriffes ist jedoch zweifellos schwierig und nur einem manuell sehr gewandten Untersucher anzuempfehlen.

Gastroskopie

Schindler hat 1940 erstmals über die Komplikationsrate bei einer größeren Anzahl von Gastroskopien an Hand des Ergebnisses einer Rundfrage berichtet. Bei 22 350 Gastroskopien wurden 1 Todesfall und 8 konservativ oder durch Operation geheilte Magenperforationen beobachtet. Nach einer Mitteilung von *Jones und Mitarb.* traten bei 49 000 Gastroskopien 75mal Komplikationen, 32mal Komplikationen mit Todesfolge auf. In 4 Fällen war eine Überdosierung der Lokalanästhesie Ursache der Komplikation. Magenperforationen und Blutungen wurden verhältnismäßig selten beobachtet. Als häufigster Zwischenfall wird die hohe Oesophagusperforation in 54 Fällen genannt, hiervon entfielen allerdings nur 4 Fälle auf das mit dem *Wolf-Schindler*schen Gastroskop, alle übrigen auf mit einem englischen Gerät durchgeführte Untersuchungen. Bevorzugt traten Zwischenfälle bei älteren Menschen auf. *Smith und* Clifton sahen dagegen bei 259 Gastroskopien an über 75j. nur eine Oesophagusperforation als tödliche Komplikation. *Asher und Cohen* erlebten bei 560 Gastroskopien drei Perforationen an der Stelle eines Magenkarzinoms bei Gebrauch des *Wolf-Schindler*schen Instrumentes und zogen hieraus die Konsequenz, daß die Gastroskopie bei Vermutung eines Magenkarzinoms nur bei rötgenologisch nicht genügend geklärtem Befund vertretbar sei. — Häufig werden Perforationen bei der Untersuchung nicht bemerkt. Mehrfach liegen auch Berichte über Magenperforationen vor, die nur zu einem stummen Pneumoperitoneum oder zu geringen Leibschmerzen geführt hatten *(Schiff und Mitarb., Wilson und Haas, Nelson. Boon* [5 Fälle]). — Der Vollständigkeit wegen erwähnen wir noch den von *Hunter* migeteilten Fall einer Milzruptur nach Gastroskopie. Hier war die Gastroskopie wegen unklarer Bauchbeschwerden durchgeführt worden, die wahrscheinlich bereits auf ein subkapsuläres Milzhämatom zurückzuführen waren.

Pneumothorax, Thorakoskopie, Bronchographie

Die Gefahren des diagnostischen Pneumothorax sind gering. Luftembolien sind bei Neuanlagen des Pneumothorax ebenso wie beim Pneumoperitoneum kaum zu befürchten, sofern man eine stumpfe Kanüle verwendet und sich durch Druckmessungen von der richtigen Lage der Kanüle im Rippenfellraum überzeugt. Ist ein stärkerer Lungenkollaps (etwa bei beabsichtigter Thorakoskopie) erwünscht, soll die Luftfüllung etappenweise im Verlauf mehrerer Tage erfolgen, da sonst die Gefahr der Ergußbildung besteht.

Bei der Thorakoskopie ist stets für einen ausreichenden Lungenkollaps Sorge zu tragen und eine verwachsungsfreie Stelle für die Einführung des Instrumentes röntgenologisch zu bestimmen, um Lungenverletzungen oder das Einreißen größerer Verwachsungsstränge und damit die Eröffnung von Blutgefäßen zu vermeiden.

Ernsthafte Komplikationen bei der Bronchographie sind ausschließlich auf Anästhesiezwischenfälle zurückzuführen, wenn man von der kaum geübten, mehrfach abgelehnten, sogenannten infraglottischen Methode der Kathetereinführung absieht, bei der Knorpelverletzungen im Bereich des Kehlkopfes beschrieben wurden (Schrifttum bei *Stutz* und *Vieten).*

Angiographie

Bei der Extremitätenarteriographie sind bislang nur vereinzelt Komplikationen bekannt geworden. So wurde von *Dembowski, Hasse und Köble* darauf hingewiesen, daß Gewebsnekrosen durch das gleichzeitige Eintreten größerer Sauerstoffmengen mit dem Kontrastmittel in die Arterie provoziert werden können.

Wir selbst sahen das Auftreten eines akuten Verschlusses der Art. poplitea nach Kontrastmittelverabreichung in die Femoralisarterie. Nach fünftägiger vergeblicher durchblutungsfördernder Behandlung mußte das betroffene Bein am Oberschenkel amputiert werden. Bei Präparation der Gefäße wurde ein kompletter atheromatöser Verschluß der Arteria tibialis vom Ursprung bis in die Peripherie festgestellt. Die Arteria poplitea und der distale Abschnitt der Arteria femoralis waren von einem lockeren Abscheidungsthrombus ausgefüllt. Unter dem starken Druck, mit dem die Kontrastmittelapplikation vorgenommen wurde, war das thrombotische Material offenbar in die Ostien der Kollateralgefäße hineingepreßt worden. — Wir beschränken die Indikation der Extremitäten-Arteriographie seit diesem Zwischenfall hauptsächlich auf die präoperative Lokalisation von Gefäßverschlüssen und auf Fälle, die mit anderen Methoden nicht genügend diagnostisch abgeklärt werden können.

Häufiger wurden schwere Komplikationen bei der direkten Aortographie, insbesondere bei der direkten hohen Aortographie beschrieben. Werden größere Kontrastmittelmengen unbeabsichtigt in die von der Aorta abgehenden Seitenäste injiziert, so können ausgedehnte Gewebsnekrosen mit Todesfolge verursacht werden *(Wagner und Price, Völbel* sowie *Miller, Wylie und Hinman).* Querschnittslähmungen werden als Folge zu langsamen Abflusses des Kontrastmittels bei Bauchlagerung auf untergeschobenen Kompressionskissen beschrieben *(Antoni und Lindgren, Hol und Skjerven, Boyarsky). Sommer und Schölzel* berichteten unlängst über eine endoaortale Thrombosierung im Punktionsbereich, bei zuvor schon bestehender tiefer Aortenokklusion. — In dem von *Hauschild* beschriebenen Fall war versehentlich Kontrastmittel in den Periduralraum injiziert worden. Zwei Stunden nach der Untersuchung traten tonisch-klonische Krämpfe auf, die nach Evipannarkose allmählich abklangen. — *Barnes und Mitarb.* beobachteten eine mehrere Tage anhaltende Oligurie und Niereninsuffizienz nach paravasaler Konstrastmittelinjektion. *Sprenger* berichtete über einen Todesfall an Urämie bei Zustand nach Nephrektomie und gut erhaltener Funktion der Restniere. — Diese Gefahren können durch die Sondenaortographie, auf die wir vor kurzem in dieser Zeitschrift hingewiesen haben, weitgehend vermieden werden.

Bei der zerebralen Arteriographie sind schwere Komplikationen wie Hemiplegie, Aphasie, Bewußtseinsstörungen, Amaurose als Folge der Kontrastmittelinjektion in zahlreichen Fällen beschrieben worden (Schrifttum bei *Zoltan*). *Kloss und Radlinger* berichteten über eine schlaffe Lähmung, die sie auf ein Blutgerinnsel in der Kanüle zurückführten.

Die Entwicklung weniger toxischer Kontrastmittel hat neuerdings zu einer sehr wesentlichen Minderung der Komplikationsgefahr der zerebralen Angiographie beigetragen *(Braun).* Außerdem ging man in den letzten Jahren dazu über, die Kontrastmitteldosis bei der Hirnarteriographie zu reduzieren. *Zoltan* konnte über Erfahrungen an 2000 Karotis- und 50 Vertebralisangiographien mit kleinen Kontrastmitteldosen — Einzeldosen pro Aufnahme 8 ml, Gesamtdosis pro Untersuchung 24 ml — berichten. Bei den Karotisarteriographien trat kein tödlicher Zwischenfall auf, zweimal kam es im Anschluß an die Untersuchung zu einer Verschlimmerung der bestehenden neurologischen Symptome. Im übrigen wurden nur vereinzelt passagere Störungen beobachtet. Bei den Vertebralisangiographien kam es in zwei Fällen von Arteriosklerose zu schweren bulbären Läsionen mit Todesfolge, weshalb der Autor bei Hypertonie und Arteriosklerose die Vertebralisarteriographie für kontraindiziert hält. — Einen wesentlichen Fortschritt bedeutet in dieser Hinsicht auch das Serienauf-

n a h m e v e r f a h r e n *(Buchtala und Jensen)*, da es die Herstellung tadelloser Arteriogramme mit kleinen Kontrastmitteldosen erlaubt.

Myelographie

Die Myelographie ist das Stiefkind unter den röntgenologischen Kontrastmittelverfahren. Die zur Verfügung stehenden Kontrastmittel (Jodipin, Pandopaque) werden nicht oder nur schlecht resorbiert. Die Entfernung des Kontrastmittels aus dem Lumbalkanal gelingt auch operativ meist nur unvollständig. Im Spinalkanal zurückgebliebene Kontrastmittelreste können noch nach Jahren röntgenologisch nachgewiesen werden, sie führen häufig zu chronischen Arachnitiden und neurologischen Ausfällen, vorwiegend im Bereich der unteren Extremitäten. — Bemühungen in der Absicht, Myelographien mit wasserlöslichen Kontrastmitteln durchzuführen, haben sich nicht zuletzt der gegebenen Schädigungsmöglichkeiten wegen nicht durchsetzen können.

Bei der P e r i d u r o g r a p h i e sind vereinzelt Schmerzen und Krämpfe durch Nervenreizung beschrieben worden *(Albrecht und Dressler)*, ähnlich wie sie bei dem oben beschriebenen entsprechenden Aortographiezwischenfall angeführt wurden. Im allgemeinen wird dieser Eingriff gut vertragen. Wahrscheinlich hängt das Auftreten von klonischen Krämpfen mit Übertritt des Kontrastmittels in den Liquor zusammen.

S c h r i f t t u m : Albrecht, K. und Dressler, W.: Fortschr. Röntgenstr., 72 (1950), S. 1. — De Andino, A. und McKeown, J.: Ann. Int. Med., 34 (1951), S. 1265. — Asher, L. M. und Cohen, S.: Gastroenterology, 12 (1949), S. 966. — Barmes, B. A., Shaw, R. S., Leaf, A. und Linton, R. R.: N. England J. Med., 252 (1955), S. 1113. — Bartels, E. D., Brun, C. C., Gammeltoft, A. und Gjørup, P. A.: Acta med. scand. (Stockh.), 150 (1954), S. 297. — Bock, H. E., Masshoff, W. und v. Oldershausen, H. F.: Klin. Wschr., 30 (1952), S. 297. — Boon, Th.: Lancet (1951), I, S. 651. — Braun, R.: Ärztl. Wschr., 11 (1956), S. 886. — v. Braunbehrens: Münch. med. Wschr., 87 (1940), S. 1206. — Breitenecker, L.: Wien. klin. Wschr. (1943), S. 444. — Brüdigam, B. und Moeller, J.: Klin. Wschr., 35 (1957), S. 280. — Burman, D.: Thorax (Lond.), 11 (1956), S. 49. — Carter, R. F. und Saypol, G. M.: J. Amer. Med. Ass.,148 (1952), S. 253. — Chambers, W. und Moister, F.: Amer. J. Med., 5 (1948), S. 308. — Cordel, H.: Dtsch. med. Wschr., 71 (1946), S. 145. — Dembowski, U., Hasse, H. M. und Köble, H.: Kreisl.-Forsch., 44 (1955), S. 959. — Dettmar, H.: Med. Klin., 46 (1951), S. 47. — Druckmann, A. und Schorr, S.: J. Urol., 61 (1949), S. 1028. — Ebbinghaus, K. D.: Ärztl. Wschr., 10 (1955), S. 736. — Figdor, P. P.: Z. Urol., 49 (1956), S. 13. — Frey, E.: Dtsch. med. Wschr. 78 (1953), S. 1622. — Friedmann, L. J., Lobsenz, H. und Jauernig, R.: Amer. J. Röntgenol., 62 (1949), S. 84. — Gallison, D. T. und Skinner, D.: N. England J. Med., 213 (1950), S. 47. — Grieve, J. und Lowe, K. G.: Brit. J. Urol., 27 (1955), S. 63. — Hauschild, W.: Fortschr. Röntgenstr., 88 (1958), S. 154. — Henning, N., Demling, L. und Giggiberger, H.: Münch. med. Wschr., 94 (1952), S. 829. — Hörmann, J.: Münch. med. Wschr., 97 (1955), S. 541. — Hunter, R. C.: Gastroenterology, 29 (1955), S. 898. — Jones, F. A., Doll, R., Fletscher, Ch. and Rodgers, H. W.: Lancet (1951), I, S. 647. — Kalk, H., Brühl, W. und Burgmann, W.: Leitfaden der Laparoskopie, Thieme 1951. — Keil, Ph. G. and Landis, S. M.: Arch. Int. Med., 88 (1951), S. 36. — Kleitsch, W. P. und Kehne, J. H.: Amer. J. dig. Dis., 17 (1950), S. 118. — Kidd, H. P.: Arch. Surg., 72 (1956), S. 262, ref. in Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 1036. — Kloss, K. und Radlinger, C.: Wien. klin. Wschr. (1950), S. 914. — Kneise, O. und Schober, K. L.: Die Röntgenuntersuchung der Harnorgane, Thieme, Leipz. 1952. — Knierer, W.: Dtsch. med. Wschr., 64 (1938), S. 1517. — Lee, W. Y.: Rev. Gastroent., 9 (1942), S. 133. — Leipetseder: Wien. klin. Wschr. (1953), S. 605. — Mandl, H. A.: Münch. med. Wschr., 98 (1956), S. 910. — Markoff: 17. Tg. d. Deutschen Gesellschaft f. Stoffwechsel- und Verdauungskrankheiten 1953, Stuttgart. — May, F.: Med. Klin., 45 (1950), S. 1505. — Moschik de Reye, N.: Dtsch. med. Wschr., 75 (1950), S. 1246. — Motschmann, H.: Med. Klin., 49 (1954), S. 401. — Nehmann, F., Regenbogen, E., Fudalla, S. G., Holldack, K., Künzer, W., Kneip, P. und Romer, H.: Med. Klin., 42 (1947) S. 869. — Nelson, R. S.: Gastroenterology, 24 (1953), S. 267. — Olansky, S.: Amer. J. Syph., 33 (1949), S. 56. — Pantlen, H.: Med. Klin., 45 (1950), S. 565; 45 (1950), S. 1506; 48 (1953), S. 1635; Med. Mschr., 11 (1957), S. 277. — Pantlen, H. und Ruppel, W.: Münch. med. Wschr., 96 (1954), S. 706. — Pflaumer, E.: Med. Klin., 48 (1953), S. 445. — Pendergrass, E. P., Hodes, P. J., Tondreau, R. L., Powell, C. C. und Burdick, E. D.: Amer. J. Roentgenol., 74 (1955), S. 262. — Pizon, P.: Presse méd. (1956), S. 1107. — Pröscher, H. und Brandt, H.: Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 1469. — Roer, H.: Med. Klin., 42 (1947), S. 67. — Rösner, K.: Münch. med. Wschr., 97 (1955), S. 1367. — Rosenbaum, F. J.: Dtsch. med. Wschr., 83 (1958), S. 222. — Rosenquist, F.: Gastroenterology, 12 (1949), S. 978. — Royer, M.: Gastroenterologia (Basel), 83 (1955), S. 110. — Rubenstone, A. I., Mintz, S. S., Meranze, D. R.: Ann. Int. Med., 36 (1952), S. 166. — Seylan, H.: Praxis (Bern) (1956), S. 793. — Shapiro, J. H. und Rifkin, H.: Amer. J. dig. Dis. N. S., 1 (1956), S. 430. — Smith, J. L. und Clifton, J. A.: Gastroenterology, 30 (1956), S. 676. — Sprenger, F.: Helv. chir. Acta, 18 (1951), S. 358. — Schiff, L., Stevens, R. J. und Goodman, S.: Ann. int. Med., 14 (1941), S. 1283. — Schindler, R.: Amer. J. dig. Dis., 7 (1940), S. 293. — Schleussing und Weber: Erg. Ges. Tbk. Forsch., 9 (1939), S. 251. — Schneidrzik, W. E. J.: Zbl. Chir., 74 (1949), S. 459. — Stutz, F. H. und Vieten, H.: Fortsch. Röntgenstr. Ergänz. Bd., 72 (1955), Thieme. — McVay, L.: J. Amer. med. Ass., 152 (1953), S. 1622. — Voss, F., Wilde, H., Grage, H. und Kraus, M.: Dtsch. med. Wschr., 65 (1939), S. 106. — Walter und Kosolka: A.M.A. Ann. Int. Med., 47 (1957), S. 363. — Wannagat, L.: Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. (1954), S. 682. — Weidner, K.: Klin. Wschr., 1 (1939), S. 911. — Weller, E.: Münch. med. Wschr., 99 (1957), S. 921. — Wenderoth, H.: Münch. med. Wschr., 96 (1954), S. 1369. — Wickbom, I.: Acta radiol. (Stockh.), 34 (1950), S. 1. — Wiedemann, H. R.: Med. Klin., 41 (1946), S. 265. — Wilson, J. A. and Haas, W. R.: Gastroenterology, 10 (1948), S. 731. — Wynn-Williams, N.: Brit. Med. J., 4622 (1949), S. 318. — Zoltan, L.: Fortsch. Röntgenstr., 87 (1957), S. 715.

Anschr. d. Verf.: Oberarzt Dr. H. P a n t l e n , Med. Klinik d. Städt. Krankenhauses, Ludwigshafen/Rhein.

DK 616 - 072 - 06

Über die Harmlosigkeit mäßigen Phenacetin-Gebrauchs

von HANS DAHMEN

Zusammenfassung: Auf einem Symposion über Schmerzmittelmißbrauch, das auf Veranlassung von *Sarre* am 25. 1. 1958 in Freiburg stattfand, wurde festgestellt, daß sich in Deutschland unter 4 800 000 Patienten nur sieben Fälle ermitteln ließen, bei denen ein Phenacetin-Abusus möglicherweise die Ursache einer Niereninsuffizienz war. Bei Mißbrauch von Schmerzmitteln kam es zuweilen zu Bluterkrankungen, die jedem Arzte bekannt sind.

Nach *Haas* werden die körperlichen Wirkungen allerdings allzusehr schematisch auf das Phenacetin zurückgeführt. *Moeschlin u. a.* halten den Phenacetin-Mißbrauch für arbeitsbedingt (Akkordarbeit und unphysiologische Arbeitsbedingungen in der Schweizer Uhrenindustrie).

Nach *Schweingruber* ist es aber durchaus nicht obligat, daß die Arbeiterinnen tablettensüchtig werden. Viele von ihnen benötigen an freien Tagen und während der Ferien keinerlei Schmerzmittel. Auch *Kuschinsky* sagt, daß der Ausdruck „Sucht" in diesen Fällen nicht richtig gewählt sei, da weder ein absoluter Zwang und auch keine Entziehungssymptome beobachtet werden. Schäden treten auch bei harmlosen Arzneimitteln auf, wenn man sie im Übermaß gebraucht. Aus den bisherigen Veröffentlichungen Schweizer und deutscher Autoren kann der Begriff einer bedrohlichen Suchtgefahr in Deutschland nicht abgeleitet werden. Die gesundheitlichen Gefahren eines übermäßigen Schmerzmittelgebrauches liegen weit unter den Gefahren des Alkohol- und Nikotinabusus und sind nicht größer als bei vielen anderen vielgebrauchten Arzneimitteln.

Ein abnorm hoher und über längere Zeit hin betriebener Phenacetin-Gebrauch scheint eine chronische interstitielle Nephritis herbeiführen zu können, wobei allerdings das gleichzeitige Vorhandensein anderer entzündlicher Vorgänge im Körper auf die Krankheit begünstigend wirkt.

In kleinen Mengen und bei nur gelegentlichen Gaben ist die Einnahme von phenacetinhaltigen Präparaten mit Sicherheit harmlos.

Summary: At a symposion on the abuse of analgesics, which took place in Freiburg on 25th Jan. 1958 on the suggestion of Prof. *Sarre*, it was stated that among 4,800,000 patients there are only seven cases in whom a phenacetin abuse was the probable cause of insufficiency of the kidney. The abuse of analgesics occasionally results in diseases of the blood, this is a fact which is familiar to every doctor.

According to *Haas*, however, physical effects are much too schematically traced back to phenacetin. *Moeschlin* and others consider the abuse of phenacetin as being due to work (piece-work and unphysiological working conditions in the Swiss clock-industry).

According to *Schweingruber*, however, it is not obligatory that the female workers become drug-addicts. Many of them need no analgesics on off-days and during holidays. Also *Kuschinsky* points out that the term "addiction" in such cases is not correctly chosen as neither absolute force nor symptoms of withdrawal are observed. Impairments occur also when innocuous drugs are taken in abundance. A threatening danger of addiction cannot be assumed from the hitherto published experiences of Swiss and German authors. The dangers of an abundant use of analgesics on the general health are far below the dangers of alcohol and nicotine abuse and are not greater than those of a whole variety of frequently used drugs.

An abnormally high use of phenacetin over long periods seems to lead to a chronic interstitial nephritis and the concurrent existence of other inflammatory processes in the organism favours the occurrence of this disease. The uptake of phenacetin-containing drugs is certainly harmless when taken only occasionally in small amounts.

Von klinischer und pathologisch-anatomischer Seite *(Spühler* und *Zollinger, Thoelen, Scheidegger, Zollinger* und *Uellinger)* wurde über Nierenveränderungen bei jahrelangem Abusus von phenacetinhaltigen Schmerzmitteln berichtet. Diese meist aus der **Schweiz** stammenden Veröffentlichungen gaben auch in der Bundesrepublik Veranlassung, vor dem Genuß solch phenacetinhaltiger Analgetika zu warnen.

Sarre (Freiburg) veranstaltete deshalb ein Symposion in Freiburg, um die Notwendigkeit einer solchen Warnung für Deutschland wissenschaftlich zu prüfen.

Randerath (Heidelberg) lehnte den Begriff „spezifische Phenacetin-Nephritis" ab und teilte mit, daß er nie eine sogenannte Phenacetin-Nephritis, wie sie z. B. *Zollinger* beschreibt, gesehen hat. *Druckrey* (Freiburg) hat Phenacetin an Ratten das ganze Leben hindurch verfüttert und festgestellt, daß Phenacetin ausgezeichnet vertragen wurde und auf die mittlere Lebensdauer keine nachteilige Wirkung ausgeübt hat.

Studer und *Zbinden* (Basel) fanden, daß bei der Ratte trotz monatelanger Überdosierung mit Saridon und seinen Komponenten Veränderungen, die in Analogie zu der beim Menschen beobachteten chronischen interstitiellen Nephritis zu setzen wären, fehlen.

Eichholz (Heidelberg) hält Phenacetin für absolut ungefährlich. Diesen Ausführungen schließt sich *Kuschinsky* (Mainz) an. *Kuschinsky* sagt, daß es nur wenige pharmazeutische Substanzen gebe, die so wenig giftig seien wie das Phenacetin. Das Mittel sei gut verträglich, solange bei längerem Gebrauch nicht mehr als 1 Gramm pro Tag genommen wird. Unter 4 800 000 Patienten schälten sich in Deutschland nicht mehr als 7 Fälle heraus, bei denen ein Phenacetin-Abusus möglicherweise die Ursache einer Niereninsuffizienz war. Dabei muß berücksichtigt werden, daß das Nierenleiden vielleicht die Ursache der Kopfschmerzen war, die zum Gebrauch des Analgetikums geführt hat. Vergiftungen mit reinem Phenacetin sind bislang überhaupt nicht vorgekommen.

Reubi (Bern) konnte weder klinisch noch tierexperimentell einen Kausalzusammenhang zwischen Phenacetin-Abusus und interstitieller Nephritis nachweisen. Auch er teilt mit, daß sicher Fälle bekannt sind, bei denen renal bedingte Kopfschmerzen zum Analgetika-Mißbrauch geführt haben. *Sarre* (Freiburg) gab auf dem Symposion bekannt, daß umfangreiche Erhebungen in Deutschland auf Grund der schweizerischen Berichte erfolgten, die folgendes Ergebnis hatten: Eine Umfrage bei 285 deutschen inneren Abteilungen und Kliniken hat ergeben, daß die Behauptungen der Schweizer Wissenschaftler nicht bestätigt werden konnten. Zunächst wurde durch diese Untersuchungen festgestellt, daß ein Phenacetin-Mißbrauch in Deutschland sehr viel seltener ist als in der Schweiz. Wenn aber Mißbrauch vorliegt, kommt es offenbar zuweilen zu Schädigungen, aber hauptsächlich zu Bluterkrankungen, die jedem Arzt bekannt sind.

Von 200 Kliniken verneinten 145 einen Phenacetin-Abusus überhaupt. Von den 55 bejahenden Kliniken wurden in 41 Fällen, bei denen Phenacetin-Abusus zu pathologischen Folgen geführt hatte, nur bei 7 Fällen Niereninsuffizienz mit wahrscheinlich primärem Abusus festgestellt. Bei 4 weiteren Fällen handelte es sich um einen sekundären Abusus. Bei 17 Patienten traten bei chronischem Abusus großer Phenacetinmengen keinerlei Folgen auf. Vielleicht liegt dies daran, daß in Deutschland — wie *Sarre* schließt — ein so großer Mißbrauch wie in der Schweiz (10—40 kg Phenacetin pro Patient mit Nierenschäden!) kaum vorkommt.

Gsell, v. Rechenberg und *Miescher* teilen auf der Medizinischen Gesellschaft in Basel (25. 4. 1957) ihre Schlußfolgerungen mit:

1. Die regelmäßige Einnahme größerer Phenacetinmengen führt zu toxischen Blutschäden, die am exaktesten mit Hilfe der Bestimmung der Erythrozytenlebensdauer erfaßt werde.

2. Die Toxizität des Phenacetins beruht sehr wahrscheinlich auf dessen metabolischen Nebenprodukten wie Paraphenetidin.

3. Eine renale Schädigung durch Phenacetinabusus ist auf zwei Wegen denkbar: Einerseits durch direkte Einwirkung von Stoffen wie Paraphenetidin auf die Niere und andererseits durch die chronische Ausscheidung von pathologischem Haemoglobin durch die Niere.

4. Zur Phenacetinintoxikation scheinen zusätzliche Realisationsfaktoren notwendig zu sein, damit eine interstitielle Nephritis zustande kommt. Es mag sich dabei um eine auch bei normalen Personen immer wieder vorkommende bakterielle Streuung, die sich im geschädigten Interstitium der Niere festsetzt, handeln oder um eine Einwirkung von bakteriellen Toxinen.

Diese Schädigungen treten aber nicht alsbald nach dem Beginn des Mißbrauches auf, sondern der Abusus liegt oft jahrzehntelang zurück. In einzelnen Untersuchungen haben die Patienten 60 000 bis 70 000, sogar bis 120 000 Tabletten eingenommen.

Nach *Haas* werden die Wirkungen allzu schematisch nur auf das Phenacetin zurückgeführt. Während die körperlichen Schäden nach langdauerndem Gebrauch von Analgetika schon seit Jahren bekannt sind, haben erst in neuerer Zeit die Psychiater sich mit dem Problem der Tablettensucht befaßt. Die Grenze zum Mißbrauch liegt bei 0,3 bis 1,5 g Phenacetin in 3 Dosen über Monate und Jahre hinaus. *Moeschlin* (Winterthur) und mit ihm andere Schweizer Autoren bezeichneten diesen Phenacetin-Mißbrauch als arbeitsbedingt. *Moeschlin* schilderte die besonderen Verhältnisse in der Schweiz und nannte zwei **Gründe für den besonderen Mißbrauch** phenacetinhaltiger Analgetika:

1. das System der Akkordarbeit und die unphysiologischen Arbeitsbedingungen in verschiedenen Schweizer Industrien, vor allem in der Uhrenindustrie, und

2. die Tatsache, daß phenacetinhaltige Schmerztabletten nicht, wie in Deutschland, apothekenpflichtig sind, sondern an Zeitungskiosken, Tankstellen und aus Automaten bezogen werden können.

Schweingruber (Bern) stellt fest, daß der chronische Phenacetin-Abusus in Schweizer Industriegebieten eigentlich eine Berufskrankheit darstellt. Dieser Mißbrauch in der Uhrenindustrie steht im Zusammenhang mit den hohen Anforderungen durch vielstündige Feinarbeit bei grellem Kunstlicht. Die einseitige, ermüdende Augenarbeit erzeugt auf die Dauer Kopfschmerzen. Es wird als nahezu unmöglich bezeichnet, dieser Beschäftigung ohne Schmerz- und Beruhigungsmittel gewachsen zu sein; diese Mittel bilden bisher mit all ihren Vor- und Nachteilen den einzigen Ausweg. Nach *Schweingruber* ist es aber durchaus nicht obligat, daß die Arbeiterinnen tablettensüchtig werden. Viele von ihnen benötigen an freien Tagen oder während der Ferien keine Schmerzmittel.

Auch *Kuschinsky* (Mainz) sagt, daß der Ausdruck „Sucht" in diesen Fällen nicht richtig gewählt sei, da weder ein absoluter Zwang und auch keine Entziehungssymptome beobachtet werden.

Auch die Weltgesundheitsorganisation kennt keine Tablettensucht. *Soehring* vertritt die Meinung, daß zu allen Zeiten Menschen Mißbrauch mit Stoffen getrieben haben, um sich dadurch von körperlichen Beschwerden oder psychischen Verstimmungen freizuhalten. Es wird daher niemandem möglich sein, einem derartigen Arzneimittelmißbrauch restlos Einhalt zu gebieten. Auch schwere Vergiftungen oder gar der Tod infolge massiver Dosen sind keine Kontraindikation gegen die therapeutische Anwendung. Schäden treten auch bei an sich harmlosen Stoffen auf, wenn man sie im Übermaß gebraucht. Wenn z. B. 50 g Phenacetin noch nicht zum Tode geführt haben, so werden höchstwahrscheinlich 50 g Kochsalz auch nicht zum Tode führen, aber eine einmalige Gabe von 50 g Kochsalz dürfte ganz erhebliche Störungen im Organismus herbeiführen. Wollte man den Forderungen von verschiedenen Seiten recht geben, so müßte zweifellos Kochsalz unter Rezeptpflicht gestellt werden. Vom Nikotin- und Alkoholgenuß dürfte in diesem Zusammenhang dann überhaupt nicht mehr gesprochen werden. Auch *Haas* lehnt das zur Zeit geäußerte Verlangen nach der Rezeptpflicht im jetzigen Zeitpunkt aus praktischen Erwägungen ab, da erst ein umfassendes statistisches Material zusammengetragen werden muß. Aber auch dann wäre die Durchführung schwierig, wenn nicht unmöglich, da der moderne Mensch zu lange schon an die Schmerzmittel gewöhnt ist und sie bei irgendwelchen kleinen Schmerzen kaum entbehren kann. Außerdem müßte die suchterzeugende Kraft des Phenacetins wie beim Codein und Morphium nachgewiesen werden, was aber bislang in keiner der verschiedenen wissenschaftlichen Arbeiten über den Phenatecin-Abusus geschehen ist. Es wird im Gegenteil eine unterschiedliche Suchtgefahr beschrieben, z. B. daß Saridon in viel höherem Maße eine Euphorie erzeugt als alle anderen Phenacetin-Präparate und damit am suchtgefährlichsten ist.

Die Euphorie bildet wahrscheinlich überhaupt den Schlüssel zum Verständnis der so unterschiedlichen Suchtgefahr der verschiedenen Schmerzmittel.

Wenn Akkordarbeit und gesundheitsschädliche Arbeitsbedingungen die Arbeiterinnen zur Einnahme solcher Schmerztabletten zwingen, wenn ihnen sogar von den Uhrenfirmen Schmerztabletten in ungewöhnlich großer Menge zur Ver-

fügung gestellt werden, so tritt neben das medizinische ein soziales Problem, das zu bereinigen überaus wichtig ist.

In Deutschland wird es Aufgabe des Berufsverbandes sein, für gesundheitsunschädliche Arbeitsbedingungen zu sorgen und die Arbeiter in der deutschen Uhrenindustrie vor Mißbrauch solcher Schmerzmittel zu schützen.

Es wird kein Vernünftiger bestreiten, daß Phenacetin — ebenso wie andere Arzneimittel — bei Mißbrauch schädlich sein kann. Deshalb sind solche Arzneimittel in Deutschland „apothekenpflichtig", d. h. sie dürfen nicht, wie in der Schweiz, in Restaurants, Bäckereien, Konsumläden oder Automaten feilgehalten werden.

Abschließend kann man aus den bisherigen Veröffentlichungen in der schweizer und deutschen Literatur nicht von einer bedrohlichen Suchtgefahr in Deutschland sprechen. Die gesundheitlichen Gefahren eines übermäßigen Schmerzmittelmißbrauchs liegen weit unter den Gefahren des Alkohol- und Nikotinabusus und sind sicher nicht größer als bei vielen anderen vielgebrauchten Arzneimitteln.

Man kann deshalb mit guten Gründen den Schlußfolgerungen zustimmen, die *Heilmeyer* (Freiburg) vorschlug und die dort allgemeine Zustimmung fanden:

Ein abnorm hochgradiger und über längere Zeit hin betriebener Phenacetin-Gebrauch scheint eine chronische interstitielle Nephritis herbeiführen zu können, wobei allerdings das gleichzeitige Vorhandensein anderer entzündlicher Vorgänge im Körper auf die Krankheit begünstigend wirkt.

In kleinen Mengen und bei nur gelegentlichen Gaben ist die Einnahme von phenacetinhaltigen Präparaten mit Sicherheit harmlos.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. H. Dahmen, Heidelberg, Häusserstr. 39.

DK 615.754.7 - 035.1

SOZIALE MEDIZIN UND HYGIENE

Aus der Zentrale zur Bekämpfung der Unlauterkeit im Heilgewerbe

Über die zentrale Erfassung und Bekämpfung des Kurpfuschertums*)

von R. SCHÜPPERT

Zusammenfassung: Die heutige Gestaltung und Arbeitsweise des Kurpfuschertums ist derart, daß die eigentlich zu dessen Bekämpfung in Frage kommenden Dienststellen und Behörden nicht mehr in der Lage sind, wirksam hiergegen einzuschreiten. Es ist vielmehr eine Bekämpfung von einer für das gesamte Bundesgebiet tätigen Einrichtung erforderlich, wie dies schon vor dem Kriege der Fall war.

Summary: Quackery has reached such an extent that the authorities concerned with its combat are unable to take effective steps against it. There should be an organized combat against these practises in the whole of the Federal Republic as was the case before world war II.

Bekanntlich werden die Belange des gesamten Gesundheitswesens durch die dazu bestimmten Behörden bearbeitet, das sind die Gesundheitsämter mit ihren Kreis- bzw. Amtsärzten sowie die Gesundheitsabteilungen der einzelnen Landesministerien. Während die letzteren in besonderen Fällen durch Verfügungen an die untergebenen Dienststellen einzugreifen pflegen und so an die Öffentlichkeit treten, kommt den kommunalen und staatlichen Gesundheitsämtern die Aufgabe zu, das Arzneimittelwesen sowie das gesamte Heilpersonal zu überwachen und gegen etwaige Verstöße einzuschreiten. Natürlich gehört zu diesen Aufgaben auch die Überwachung des Kurpfuschertums.

Aber es ist ganz klar, daß die moderne Gestaltung und Ausbreitung desselben, die geradezu unübersichtliche Intensivierung der Werbung in Inseraten und Prospekten, die mächtigen Auswüchse des Reisendenunwesens bestimmter Heilmittelfirmen ganz unmöglich von diesen Behörden mit Erfolg übersehen und bekämpft werden kann, zumal ja auch diese lediglich eine auf ihren Dienstbezirk eng begrenzte Zuständigkeit besitzen. Da ist es naheliegend, daß neben dieser amtlich-behördlichen Tätigkeit noch eine Funktion zum Schutze von Volksgesundheit und Volksvermögen vor den Gefahren, die ihr von dieser Seite aus drohen, vorhanden sein muß.

Von diesem Gedanken ausgehend, bestand schon vor dem Krieg jahrzehntelang die **„Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung des Kurpfuschertums"** unter dem Vorsitz eines Berliner Arztes; weitere Kollegen und namhafte Juristen bildeten den Vorstand. Ganz Deutschland wurde auf diese Weise gleichsam zentral überwacht, eine Zeitschrift „Gesundheitslehrer" sorgte für Bekanntgabe und Anprangerung von Mißständen auf dem Gebiete des Heilwesens und diente der Belehrung, Aufklärung und Warnung. Im Jahre 1933 mußte aber diese Einrichtung aus politischen Gründen ihre Tätigkeit einstellen, also vor 25 Jahren. Sie ist inzwischen fast völlig in Vergessenheit geraten, zumal das gesamte Inventar den Kriegseinflüssen zum Opfer fiel. Es war mir nicht einmal mehr möglich, ein Belegexemplar der genannten Zeitschrift für mein Archiv zu erhalten.

Seit 1925 gehörte ich dieser Gesellschaft als aktives Mitglied an, und da ich auch Mitglied der damaligen Hessischen Ärztekammer war, nahm ich an den jährlichen Hauptversammlungen und mehreren wichtigen Beratungen — es schwebte damals zur Zeit der bestehenden Kurierfreiheit der Gedanke zur Schaffung einer Bestimmung im Strafgesetzbuch zur Aufhebung derselben, was aber nicht gelang — teil und wurde mit Dingen und Vorgängen vertraut, die mir heute zugute kommen. Ich erfuhr auch, mit welchen Schwierigkeiten, Widerwärtigkeiten und Sorgen dieser Kampf verbunden war, wovon mir der Vorsitzende oft Mitteilung machte.

Nun muß man bedenken, daß zu der damaligen Zeit das Kurpfuschertum gleichsam noch in den Kinderschuhen steckte. Wohl gab es elektrische Geräte; die Werbung für diese war schlicht und primitiv. Es gab auch Inseratenwerbung für Heil-

*) Dem Andenken an die „Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung des Kurpfuschertums" gewidmet, die vor 25 Jahren ihre Tätigkeit einstellte.

mittel in der Tagespresse. Aber Rummelerscheinungen, wie wir sie heute haben, zumal bei der ausgeprägten Überhandnahme der Illustrierten und illustrierten Wochenzeitschriften in höchsten Auflagen, sind erst heute ein ganz mächtiges Hilfsmittel zur Ankündigung von Wunderheilungen, selbst bei unheilbaren Krankheiten, geworden. Hier kann nur eine Stelle tätig sein, die z e n t r a l alle diese Wahrnehmungen erfaßt, registriert und zum Zweck der Überprüfung dahingehend bearbeitet, ob das Unternehmen lauter oder unlauter, ja strafbar ist. In einem A r c h i v ist das gesamte Material, welches täglich ergänzt wird, übersichtlich geordnet aufbewahrt.

Eine solche Arbeit leistet die im Jahre 1953 von der Landesärztekammer Hessen eingerichtete **„Zentrale zur Bekämpfung der Unlauterkeit im Heilgewerbe"**. Hier laufen alle Fäden des Geschehens zusammen, welches auf diesem Gebiete zu beanstanden ist. Täglich gehen aus dem ganzen Bundesgebiet Sendungen ein, die sich mit Beschwerden und Beanstandungen auf dem Gebiet des Heilmittelwesens befassen, nachdem die Zentrale durch zahlreiche Publikationen in Fachzeitschriften und Tageszeitungen immer mehr bekannt geworden ist.

Natürlich besteht enge Zusammenarbeit mit den Gesundheitsämtern, die gerne die Zentrale befragen, mit den Ärztekammern des Bundesgebietes und den Organisationen, die ähnliche Ziele verfolgen wie die Zentrale, aber nicht von einem Arzt geleitet werden, und diese deshalb gerne in Anspruch nehmen.

So steht diese Zentrale mit den nachstehenden Zielen und Aufgaben ganz im Dienste der Verhütung von Schäden an Volksgesundheit und Volksvermögen durch das moderne Kurpfuschertum:

1. Instandhaltung und stete Erweiterung eines **Archives,** in welchem alle zur Kenntnis der Zentrale gelangenden Vorgänge dieses Gebietes, einschlägige Zeitungsausschnitte, Berichte über Gerichtsentscheidungen und -urteile, anstößige Inserate, Informationen und Publikationen, enthalten sind, natürlich auch die reichhaltige Korrespondenz.
2. **Beratung und Information** von anfragenden Behörden, Interessenten und Presse. Im „Hessischen Ärzteblatt" erscheint jährlich ein Rechenschaftsbericht.
3. Die Tätigkeit vollzieht sich in engster **Fühlungnahme mit den Gesundheitsbehörden,** den Amtsärzten, den Ministerialabteilungen des Gesundheitswesens und maßgebenden Körperschaften (Bundesverbänden).
4. Das zu verarbeitende **Material** geht der Zentrale zu, meist von Ärzten, die durch die in den Fachzeitschriften erscheinenden Artikel stets auf dem laufenden gehalten werden; aber auch vermeintlich Geschädigte pflegen sich hierherzuwenden mit Anfragen, Anzeigen und Beschwerden.
5. **Aufklärung, Belehrung und Warnung** der Bevölkerung durch populär gehaltene Artikel in Tageszeitungen und Zeitschriften und, falls in einer Gegend unlautere Dinge bekanntwerden, durch Inserate, verantwortlich gezeichnet von der Zentrale.
6. **Unterricht und Beratung** von Landratsämtern und Verwaltungsbehörden bezüglich der Ausstellung von Wandergewerbescheinen und Genehmigung von Vorträgen, erforderlichenfalls auch Verweisung an die zuständigen Ministerien.
7. Aufklärende **Vorträge** über Wesen und Bedeutung des modernen Kurpfuschertums vor verschiedenen Stellen, z. B. auch Polizeidienststellen.
8. **Korrespondenz** und Ermittlungen über die Ländergrenzen hinweg; Fühlungnahme und Zusammenarbeit mit **ähnlichen Einrichtungen,** weil der Unfug ja nicht an den Ländergrenzen Halt macht; so erstreckt sich die Tätigkeit der Zentralstelle über das ganze Bundesgebiet.
9. Ausgedehnte Tätigkeit bei den **Gerichtsbehörden:** Stellung von Strafanzeigen, Tätigkeit als Sachverständiger bzw. sachverständiger Zeuge, Teilnahme an wichtigen Prozessen, evtl. als Zuhörer. (Diese Inanspruchnahme der Exekutive hat sich als das wirksamste und nachhaltigste Bekämpfungsmittel erwiesen.)
10. Inanspruchnahme und Unterrichtung des **Landesgesundheitsrats,** da wertvollstes Gut der Volksgesundheit und des Volksvermögens auf dem Spiel steht und die Gefahr besteht, daß dieses einem unverantwortlichen, unter den Augen der Behörde grassierenden Unfug zum Opfer zu fallen droht.

Anschr. d. Verf.: Ob.-Med.-Rat i. R. Dr. med. R. S c h ü p p e r t, Mainz, Frauenlobstraße 2.

DK 343.347.5

THERAPEUTISCHE MITTEILUNGEN

Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik München (Direktor: Prof. Dr. med. W. *Seitz*)

Weitere Ergebnisse der Diabetesbehandlung mit blutzuckersenkenden Biguaniden*)

von HELLMUT MEHNERT und WALTER SEITZ

Zusammenfassung: Nach einer ersten Mitteilung (Münch. med. Wschr. 100 [1958], S. 1056) werden weitere Ergebnisse der Diabetes-Behandlung mit blutzuckersenkenden Biguaniden diskutiert. Wenn auch Unterschiede in der Löslichkeit der DBI-Tabletten für die Häufigkeit der beschriebenen gastrointestinalen Nebenwirkungen eine gewisse Rolle spielen, bleiben der Behandlung mit DBI (Phenyläthylbiguanid) auch bei wechselnder Applikationsform Grenzen gesetzt, die durch das Auftreten der Unverträglichkeitserscheinungen bestimmt werden. Hingegen erwies sich das neue Biguanidderivat W 37 (Butylbiguanid) bisher als besser verträglich, selbst wenn sein schwächerer blutzuckersenkender Effekt durch eine höhere Dosierung ausgeglichen werden mußte. Als besonders aussichtsreich bietet sich bei einem bestimmten Patientenkreis nach den bisher vorliegenden klinischen

Summary: After the first publication (Münch. med. Wschr. 100 [1958] p. 1056) the authors discuss further results of the therapy of diabetes by means of biguanides with blood-sugar lowering action. Even though differences of solubility of DBI tablets play a certain role for the incidence of the gastro-intestinal side-effects described, the therapy with DBI (phenylaethylbiguanide) is limited also when the form of application is changed. These limits are determined by occurrence of symptoms of incompatibility. In contrast herewith the new biguanide derivative W 37 (butylguanide) has proved to have a better compatibility, even if a high dosage has to compensate the weaker blood-sugar lowering effect. According to hitherto obtained clinical experiences a new form of therapy seems to prove its usefulness in a certain group of patients, by which additional sulfonyle-

*) DBI wurde uns von den Firmen US Vitamin Corp., New York, N. Y., und Chemie Grünenthal, Stolberg/Rhld., W 37 von der Firma Chemie Grünenthal zur Prüfung übergeben.

Erfahrungen eine Therapieform an, bei der neben kleinen Biguaniddosen zusätzlich Sulfonylharnstoffe (BZ 55, D 860) verabreicht werden. Die möglichen Vorteile dieser kombinierten oralen Therapie werden diskutiert.

urea substances (BZ 55, D 860) are administered together with small doses of biguanides. The potential advantages of this combined oral therapy are discussed.

Wir haben kürzlich in dieser Zeitschrift über erste klinische Erfahrungen mit Phenyläthylbiguanid (DBI) berichtet (1) und uns dabei bemüht, den möglichen Indikationsbereich dieser Substanz für die Therapie des Diabetes mellitus abzugrenzen. Als Vorzüge des DBI sahen wir seinen starken blutzuckersenkenden Effekt, das Fehlen chronisch-toxischer Nebenwirkungen und die orale Applikationsform an, während wir die häufigen primären Unverträglichkeitserscheinungen als Nachteil herausstellten und weitere experimentelle und klinische Untersuchungen zur Klärung des Wirkungsmechanismus, der in manchem der Wirkungsweise älterer toxischer Guanidinderivate ähnelt, forderten. In einer zweiten Mitteilung wollen wir heute zu Ergebnissen neuerer Untersuchungen Stellung nehmen, die sich vorwiegend mit dem Problem der gastrointestinalen Unverträglichkeitserscheinungen und den Möglichkeiten, diese auszuschalten, befassen. Gemäß dem von uns abgesteckten engen Indikationsbereich (1) erstreckten sich die Untersuchungen auf insgesamt 30 Patienten, bei denen sich die Therapie mit Sulfonylharnstoffderivaten als unwirksam erwiesen hatte und eine Insulinbehandlung nicht durchführbar, nicht erfolgreich oder nicht ratsam gewesen war.

Um das Auftreten der durch DBI hervorgerufenen Nebenerscheinungen zu verhindern, boten sich uns drei Wege an:

a) Die Überprüfung und eventuelle Änderung der Applikationsform,

b) die Einbeziehung eines neuen Biguanidderivats („W 37") in unsere Untersuchungen und

c) der Versuch, in geeigneten Fällen mit einer kombinierten Sulfonylharnstoff-Biguanid-Therapie die erforderliche Biguaniddosis ze senken.

ad a) Unsere früher veröffentlichten Ergebnisse zeigten, daß bei mit DBI behandelten Patienten die **Grenzdosis,** von der an mit Unverträglichkeitserscheinungen zu rechnen ist, individuell sehr verschieden sein kann (1). Dennoch fällt auf, daß amerikanische Autoren (2, 3, 4) im allgemeinen ihren Patienten etwas mehr DBI verabreichen können, bis die Verträglichkeitsgrenze erreicht ist. Dosen, die 150—200 mg DBI pro die übersteigen, sind in Deutschland kaum gegeben worden, ohne daß zumindest leichte Unverträglichkeitserscheinungen in Form von Magendrücken und Übelkeit auftraten (5, 6). Da es uns nicht nur möglich war, amerikanische Patienten mit amerikanischen DBI-Tabletten, sondern auch deutsche Patienten vergleichend mit amerikanischen und mit deutschen Tabletten zu behandeln, konnten wir den Unterschied in der Verträglichkeit am gleichen Patienten überprüfen. Dabei erwies sich uns, daß die amerikanischen Tabletten im allgemeinen besser vertragen werden als die gleiche Menge von deutschem DBI. Da beide Tablettenarten 50 mg reines Phenyläthylbiguanid enthalten, war es naheliegend, die Löslichkeit der Tabletten zu untersuchen. Hierzu wurden wir auch angeregt durch die im Selbstversuch bestätigte Beobachtung, daß in Flüssigkeit gelöstes DBI — gleichgültig, ob deutscher oder amerikanischer Herkunft — am schlechtesten vertragen wird. Es zeigte sich nun bei nephelometrischen Untersuchungen*) eindeutig, daß die deutsche Tablette — mit einem Zerfallsmaximum in der ersten Minute — in normazidem Magensaft 2½mal rascher zerfällt als die sich erst nach 6—7 Minuten völlig auflösende amerikanische Tablette. Wir glauben, daß die mitunter verschiedene Verträglichkeit der Tabletten mit ihrer verschiedenen Zerfallszeit erklärt werden kann. Hierfür spricht auch, daß deutsches DBI in Gelatinekapseln besser toleriert wird als in Tablettenform (7). Es muß aber betont werden, daß die Art der Nebenwirkungen bei deutschem und amerikanischem DBI grundsätzlich gleich bleibt und daß der therapeutische Bereich für beide Tablettenarten nur in Einzelfällen voneinander abweicht. Patienten, die besonders stark und schon bei niedriger Dosierung mit Übelkeit oder gar Erbrechen und Durchfällen auf das Biguanid reagieren, lassen sich weder mit deutschem noch mit amerikanischem DBI befriedigend einstellen.

ad b) Von den bisher klinisch erprobten Biguanidderivaten weist DBI (Phenyläthylbiguanid) den stärksten blutzuckersenkenden Effekt, aber auch die stärksten Nebenwirkungen auf. Nach den Untersuchungen *Kralls* (2) werden andere Biguanide, wie DBB (Amylbiguanid) und DBTU (Isoamylbiguanid), bei gleicher Dosierung wesentlich besser toleriert, wirken aber dann auch nicht so stark blutzuckersenkend wie DBI. Da eine Dosiserhöhung jedoch wiederum das Auftreten der Nebenwirkungen begünstigt, bleibt es sich im Prinzip gleich, welches der erwähnten Biguanide zur Anwendung gelangt. Hinsichtlich eines neuen Biguanids, des sog. W 37 **(Butylbiguanid),** scheinen sich aber andere Perspektiven zu ergeben. Wohl zeigt auch W 37 im Vergleich zu DBI einen bei gleicher Dosis wesentlich schwächeren blutzuckersenkenden Effekt, andererseits waren aber auch bei höherer Dosierung bisher bei keinem unserer mit W 37 behandelten Patienten die bei allen anderen Biguaniden beobachteten Nebenwirkungen festzustellen**). Da aus den genannten Gründen die Zahl unserer mit Biguaniden behandelten Patienten bewußt klein gehalten wurde, ist es noch nicht möglich, verbindliche Aussagen über den Wirkungsgrad des W 37 im Vergleich zum DBI und den anderen Biguanidderivaten zu machen. Immerhin sahen wir bisher noch keinen Fall, der nur mit DBI, nicht aber mit W 37 einzustellen gewesen wäre. Andererseits haben aber von unseren zwölf erfolgreich mit W 37 behandelten Diabetikern fünf Patienten früher, als sie noch auf DBI eingestellt waren, über gelegentliche gastrointestinale Beschwerden geklagt, die jetzt völlig behoben sind. Ob DBI durch W 37 in jedem Fall ersetzt werden kann, ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht zu entscheiden. Dennoch glauben wir, daß bei der besseren Verträglichkeit des W 37 zunächst mit dieser Substanz ein Therapieversuch eingeleitet werden sollte, ehe u. U. noch DBI zur Anwendung gelangt.

ad c) Der Gedanke einer **kombinierten oralen Sulfonylharnstoff-Biguanid-Therapie** kam uns zunächst wegen der Notwendigkeit, die DBI-Dosis auf Grund der gastrointestinalen Nebenwirkungen tiefer halten zu müssen. Diese Dosisverringerung sollte durch eine gleichzeitige Gabe von Sulfonylharnstoffen (= SuH) ermöglicht werden, deren alleinige Applikation im Vorversuch zwar eine Blutzuckersenkung bewirkt, aber keine optimale Dauereinstellung zugelassen hatte. Nicht nur für DBI, sondern auch für W 37 schien ein Versuch der kombinierten Therapie mit SuH angezeigt zu sein, da bei dem neuen Biguanid zwar weniger die Unverträglichkeit, wohl aber die schwächere Wirkung auf den Stoffwechsel eine Indikation für die Einschaltung weiterer blutzuckersenkender Mechanismen darstellte. Grundsätzlich wurde versucht, die Patienten zuerst mit SuH allein, dann mit Biguaniden allein und schließlich mit beiden Substanzen kombiniert zu behandeln. In Tab. I wird das Ergebnis der kombinierten SuH-Biguanid-Behandlung bei 13 Patienten, die zunächst erfolglos auf SuH allein eingestellt waren, zusammengefaßt.

Es muß hervorgehoben werden, daß sich unsere Versuche — wie aus Tab. I ersichtlich ist — fast ausschließlich auf Altersdiabetiker erstreckten, also nicht auf Patienten vom instabilen jugendlichen Typ, die unbedingt Insulin benötigen. Bei solchen Patienten, denen durch das Fehlen eines noch ausreichend funktionsfähigen Inselsystems das Substrat für die SuH-Wirkung entzogen ist, wäre der Versuch einer kombinierten oralen Behandlung kaum erfolgversprechend gewesen. Die

*) Herrn Doz. Dr. W. Lamprecht vom Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München sind wir für die Durchführung der Untersuchungen zu Dank verpflichtet.

**) Anm. bei der Korrektur: Bei sehr hohen, stark blutzuckersenkenden W-37-Dosen (400—500 mg pro die) beobachteten wir inzwischen bei drei Patienten ebenfalls leichtere gastrointestinale Nebenerscheinungen.

Tabelle I

Ergebnisse der alleinigen und der mit Biguaniden kombinierten Sulfonylharnstofftherapie bei 13 Diabetikern

Patient	Lebensalter	Dauer des Diabetes in Jahren	Behandlung mit Sulfonylharnstoffen allein			Behandlung mit Sulfonylharnstoffen und Biguaniden kombiniert				
			Zahl der Kontrolluntersuchungen	Durchschnittliche Blutzuckerwerte des Tagesprofils in mg%	Durchschnittliche Harnzuckerausscheidung in g pro 24 Stunden	Zahl der Kontrolluntersuchungen	Durchschnittliche Blutzuckerwerte des Tagesprofils in mg%	Durchschnittliche Harnzuckerausscheidung in g pro 24 Stunden	Optimale Erhaltungsdosis pro die	Nebenwirkungen
Frau B. L.	33	4	7	290	45	6	137	3,5	1,0 g BZ 55 + 350 mg W 37	keine
Herr F. C.	50	7	3	285	56	4	213	8	1,0 g D 860 + 250 mg W 37	keine
Frau B. G.	55	4	4	233	15	4	178	5	1,0 g D 860 + 200 mg W 37	keine
Frau F. S.	70	3	7	254	25	2	164	5	1,0 g BZ 55 + 150 mg W 37	keine
Herr J. Z.	78	3	4	245	19	5	172	1	1,0 g D 860 + 150 mg DBI	keine
Herr S. S.	61	3	3	200	40	4	141	0	1,0 g D 860 + 125 mg W 37	keine
Frau E. B.	64	2	4	222	12	4	162	0	1,0 g D 860 + 125 mg DBI	keine
Frau R. H.	69	2	4	242	10	2	159	0	1,5 g D 860 + 100 mg DBI	keine
Frau M. B.	61	6	2	252	25	6	145	2	1,0 g D 860 + 100 mg DBI	keine
Frau M. O.	62	8	8	251	12	6	190	0	1,0 g D 860 + 75 mg DBI	keine
Herr F. F.	57	5	4	241	32	2	172	3	1,5 g D 860 + 100 mg DBI	keine
Herr H. B.	51	1	5	238	2	5	155	0	1,0 g D 860 + 300 mg W 37	keine
Frau F. H.	65	5	8	279	1	4	172	0	1,0 g D 860 + 250 mg W 37	keine

13 in Tab. I aufgeführten Patienten reagierten durchweg mit einer deutlichen Verbesserung ihrer Stoffwechsellage auf die SuH-Biguanid-Therapie, ohne daß es auch nur ein einziges Mal zu Unverträglichkeitserscheinungen gekommen wäre; lediglich bei einer 73j. Patientin mit einem frischen Diabetes war weder mit SuH noch mit der kombinierten oralen Therapie ein Einstellungserfolg zu erreichen. Außer diesen günstigen klinischen Erfahrungen sprechen auch verschiedene theoretische Erwägungen für den möglichen Wert der kombinierten oralen Behandlung mit Biguaniden und SuH.

Den SuH und den Biguaniden liegt offenbar ein verschiedener Wirkungsmechanismus zugrunde (8, 9). Während die SuH neben der Beeinflussung bestimmter Leberenzymreaktionen vorwiegend eine Stimulierung der Produktion oder Ausschüttung des körpereigenen Insulins bewirken, scheint der blutzuckersenkende Effekt der Biguanide in erster Linie auf einer Steigerung der anaeroben Glykolyse, einer Hemmung der Glukoneogenese und einer Blockierung gewisser Fermente zu beruhen. Es stehen sich also Mechanismen gegenüber, die sich in durchaus verschiedener Weise das körpereigene Insulin nutzbar machen. Während die SuH ihren Haupteffekt über eine direkte Mobilisierung des noch vorhandenen endogenen Insulins entfalten, benötigen die Biguanide dieses Insulin anscheinend nur als eine zusätzliche Hilfe, um ihre blutzuckersenkenden Eigenschaften zur ausreichenden Wirkung zu bringen. Auch wenn hinsichtlich des Wirkungsmechanismus beider Stoffgruppen noch nicht das letzte Wort gesprochen ist, liegt doch wegen der verschiedenen Art, den Blutzucker zu senken, nahe, daß sich beide Wirkungsmechanismen bei kombinierter Verabreichung der Substanzen sinnvoll ergänzen könnten. Es ist ja nicht so, daß Diabetiker entweder überhaupt keine endogene Insulinproduktion mehr haben oder noch so viel Insulin produzieren, daß die SuH wirksam werden können. Vielmehr kennen wir genug Patienten, die zwar auf SuH-Gaben mit einer gewissen Blutzuckersenkung reagieren, aber auf die Dauer doch nicht befriedigend mit SuH einzustellen sind. Bei diesen Diabetikern scheint uns die Domäne der kombinierten oralen SuH-Biguanid-Therapie zu liegen. Sicherlich ist ein Teil dieser Patienten auch auf Biguanide allein einzustellen. Folgende Gedankengänge legen aber eine kombinierte Behandlung nahe:

1. Die gleichzeitige SuH-Verabreichung gestattet bei geeigneten Fällen eine Einsparung der Biguaniddosis und damit eine Reduzierung der besonders bei DBI zu befürchtenden Unverträglichkeitserscheinungen.

2. Die SuH, insonderheit die vom Typ des D 860, haben sich auch bei jahrelanger Anwendung als so hervorragend verträglich und unschädlich erwiesen, daß man ihre blutzuckersenkende Wirkung stets ausnützen sollte, wenn es dadurch möglich ist, die Dosierung anderer noch weniger erprobter Substanzen niedriger zu halten.

3. Die gleichzeitige Verabreichung von SuH bewirkt einen ständigen Anreiz für die Insulinneubildung. Damit könnte einem Nachlassen der Produktion körpereigenen Insulins auf Grund einer allmählichen Inaktivitätsatrophie der Pankreas-B-Zellen vorgebeugt werden, wie sie nach längerer Verabreichung von exogenem Insulin beobachtet wurde und möglicherweise auch bei alleiniger Biguanidtherapie zu befürchten wäre. Daß den SuH nach *Loubatières* (10), *Gepts* (11) *u. a.* nicht allein ein blutzuckersenkender, sondern auch ein echter antidiabetischer, i.e. Inselgewebe vermehrender Effekt zukommen soll, sei hier noch mit aller Zurückhaltung wiedergegeben, da die allein entscheidenden klinischen Beweise bisher ausstehen.

4. Unsere ersten klinischen Erfahrungen haben gezeigt (siehe Tab. I), daß die kombinierte Verabreichung beider Substanzen bei guter Verträglichkeit den erwarteten günstigen Effekt auf die diabetische Stoffwechsellage der untersuchten Patienten entfaltete.

Wir haben uns erst nach sorgfältiger Prüfung und Abwägung der Vor- und Nachteile zu einer vorläufigen Empfehlung der kombinierten Therapie entschließen können, da die Gefahren einer Polypragmasie in der Diabetestherapie bei der ständig zunehmenden Zahl oraler Antidiabetika besonders groß sind. Unsere ersten günstigen Erfahrungen, über die wir kurz schon an anderer Stelle berichtet hatten (12), sind uns inzwischen auch von *Beringer* (13) bestätigt worden. Wir geben allerdings zu bedenken, daß unsere Erfahrungen mit der kombinierten oralen SuH-Biguanid-Therapie sich erst auf einen Zeitraum bis zu fünf Monaten beschränken. Über eventuelle „Spätversager" dieser Therapieform können wir also noch keine Aussage machen. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Verträglichkeit auch hoher Dosen beider Substanzen werden zur Zeit an unserer Klinik durchgeführt.

Schrifttum: 1. Mehnert, H. u. Seitz, W.: Münch. med. Wschr., 100 (1958), S. 1056. — 2. Krall, L. P.: Vortrag 2. 5. 1958, American College of Physicians, Atlantic City/USA. — 3. Williams, R. H., Tanner, D. C. u. Odell, W. D.: Diabetes, 7 (1958), S. 87. — 4. Pomeranze, J. u. Gadek, R J.: Vortrag 25. 7. 1958, III. Kongreß der Internat. Diabetes-Vereinigung, Düsseldorf. — 5. Otto, H.: Medizinische (1958), 27/28, S. 1080. — 6. Mehnert, H.: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. (1958) (im Druck). — 7. Steigerwaldt, F.: Persönl. Mitt. — 8. Mehnert, H.: Dtsch. med. Wschr., 83 (1958), S. 1273. — 9. Beringer, A., Hupka, K., Mösslacher, K., Moser, K. u. Wenger, R.: Wien. med. Wschr., 108 (1958), S. 639. — 10. Loubatières, A.: Vortrag 24. 7. 1958, III. Kongreß der Internationalen Diabetes-Vereinigung, Düsseldorf. — 11. Gepts, W.: Vortrag 24. 7. 1958, III. Kongreß der Internat. Diabetes-Vereinigung, Düsseldorf. — 12. Mehnert, H.: Diskussionsbemerkung 24. 7. 1958, III. Kongreß der Internationalen Diabetes-Vereinigung, Düsseldorf. — 13. Beringer, A.: Persönl. Mitt.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. W. Seitz u. Dr. med. H. Mehnert, Medizinische Poliklinik der Universität, München 15, Pettenkoferstr. 8a.

DK 616.379 - 008.64 - 085.711.446 Biguanid

Aus der Kinderheilstätte Aprath/Rhld. (Chefarzt: Dr. med. *K. Simon*)

Klinische und experimentelle Untersuchungen über ein toxizitätsgemindertes INH-Derivat, (Inhasan®)

von HANS DIETER RENOVANZ

Zusammenfassung: Nach kurzer Erörterung der bei Kindern bisher festgestellten INH-Nebenwirkungen, die hauptsächlich die Leber betreffen, wird über ein INH-Derivat N-Acetyl-D-glukosaminyl-INH (Inhasan ®) berichtet, dessen Wirksamkeit gegenüber INH im Reagenzglas, im Tierversuch und in der Klinik gleich ist, während seine Verträglichkeit erheblich besser, im Tierversuch um das 50fache gesteigert ist. Der Versuch, mit N-Acetyl-D-glukosamin die Toleranzgrenze anderer Krampfgifte und Tuberkulostatika zu erhöhen, zeitigte keinen Erfolg. Die Anwendung des Inhasans ® hat sich uns besonders bei der tuberkulostatischen Behandlung nach einer Hepatitis-Infektion bei Kindern und Jugendlichen bewährt.

Summary: After a brief discussion of the hitherto observed side-effects of isoniacid administration in children, which chiefly concern the liver, the author reports on an isoniacid derivative N-acetyl-D-glucosaminyl-isoniacid (inhasan®). In comparison to isoniacid its effectiveness is equal in the test-tube, in the animal test, and in clinical work, whereas its compatibility is considerably better and is increased by 50 times in the animal test. The attempt at increasing the tolerance limit of other convulsive poisons and tuberculostatics by means of N-acetyl-D-glucosamine has failed. The application of inhasan® has proved its particular usefulness in the tuberculostatic therapy after infections hepatitis in children and young persons.

Die Neueinführung eines Tuberkulostatikums aus der INH-Reihe wird zur Voraussetzung haben müssen entweder eine gegenüber dem reinen INH bessere tuberkulostatische Wirksamkeit bei gleicher Verträglichkeit oder eine bessere Verträglichkeit bei gleicher Wirksamkeit. Ideal wäre eine bessere Verträglichkeit bei gesteigerter tuberkulostatischer Wirksamkeit. — Im allgemeinen sind die Nebenwirkungen des INH gering; Einwirkungen auf das Nervensystem (Parästhesien und toxische Verwirrtheitszustände), auf die Hämatopoese (Anämien und Leukopenien) und auf die Leber stehen neben allergischen Erscheinungen im Vordergrund, wenn auch die Frage einer toxischen Leberschädigung durch INH wenigstens für den Erwachsenen nicht sicher geklärt ist.

Bei Kindern hat *Kuske* unter der INH-Behandlung einen Anstieg der Serumbilirubin- und Xanthoproteinwerte, pathologische Galaktose-, Farbstoffbelastungs- und Thymolreaktionen sowie klinisch gesicherte Leberschäden beschrieben; Beobachtungen, die ihn eine Beeinträchtigung der Leberfunktion unter INH annehmen ließen. Auch ohne tuberkulostatische Therapie können aber Leberschädigungen bei tuberkulösen Patienten nicht selten beobachtet werden *(Prinz u. Mitarb.). Dietel* und *Nachtigall* wiesen erst kürzlich auf entsprechende Befunde bei tuberkulösen Kindern hin. Sie fanden die Thymolreaktion in 72% und die Takatareaktion in 65% ihrer Probanden positiv, während die Bromsulphtalein-Probe auffallend häufig bei Miliartuberkulosen und Phthisten verlängerte Halbwertzeiten zeigte. *Brügger*, der über vier Todesfälle durch Leberschäden bei Kleinkindern unter INH-Behandlung berichtete, macht neben der toxischen Einwirkung der tuberkulösen Erkrankung die INH-Behandlung und eine zusätzliche Infektion für die letalen Ausgänge verantwortlich. Die in drei Fällen durchgeführte Sektion ergab eine Leberverfettung. Der gleiche Befund zeigte sich auch in dem von *Gerland* mitgeteilten Fall. Nach *Brügger* wirkt das Medikament, wie dies auch *Hartmann* annimmt und wie es die tierexperimentellen Untersuchungen verschiedener Autoren zu beweisen scheinen *(Uehlinger u. Mitarb., Fust* und *Studer, Renovanz* und *Schattmann)*, direkt auf die Leber ein. Über weitere Leberschäden bei Kindern unter INH-Behandlung berichten *Brockhaus* und *Spiess*. Dagegen führt *Dieckhoff* alle durch spezifische Leberfunktionsproben aufgedeckten pathologischen Werte auf die toxische Einwirkung der tuberkulösen Erkrankung selbst zurück, da bereits vor der INH-Behandlung pathologische Befunde sich unter der Therapie normalisierten und neue pathologische Ausfälle der einzelnen Funktionsproben nicht auftraten.

Wie es zu der histologisch nachgewiesenen Leberschädigung durch INH kommt, ist noch nicht sicher bekannt. Erwiesen ist lediglich, daß durch die Kupplung von INH an die verschiedenen Aminosäuren bei therapeutischen Dosen von INH eine Störung des Aminosäurenhaushaltes nicht eintritt *(Wenzel)*. Auf diesem Wege dürfte also eine Leberschädigung nicht anzunehmen sein. Nach *Canal* und *Garattini* greift INH in enzymatische Systeme ein, z. B. soll es die Leber-Cystein-Decarboxylase blockieren können. Es soll aber auch bei chronischer Verabreichung den respiratorischen Quotienten der Leber senken und die Azetessigsäureproduktion steigern.

Wegen dieser Einwirkung des INH auf verschiedene Fermentsysteme der Leber war uns die Kupplung des INH an das Glukosamin interessant, da dieses, wie *Quastel u. Mitarb.* zeigen konnten, in der Lage ist, organische Katalasen besonders der Leber zu stimulieren, die durch INH inhibiert werden. *Valdecasas u. Mitarb.* konnten im Tierversuch zeigen, daß Glukosamin gegenüber der toxischen Wirkung von INH antidotisch wirke. *Kimmig u. Mitarb.* stellten mit der Verbindung N-Acetyl-D-glukosaminyl-INH (NAG-INH) eine im Vergleich zum reinen INH gleichwertige tuberkulostatische Wirksamkeit in vitro, aber auch am Meerschweinchen fest, während die Verträglichkeit bei der weißen Maus um mehr als das 50fache gegenüber dem reinen INH verbessert war.

Auf Grund der theoretischen Überlegungen und der Erfahrungen *Kimmigs* stellten wir uns die Aufgabe, die NAG-INH-Verbindung **Inhasan** ® der Chemischen Fabrik Benckiser auf ihre tuberkulostatische Wirksamkeit und ihre klinische Brauchbarkeit bei Kindern und Jugendlichen, die INH aus irgendeinem Grunde nicht vertrugen, zu untersuchen und gleichzeitig festzustellen, ob das NAG bei anderen Pharmaka ebenfalls eine Erhöhung der Toleranzgrenze im Tierversuch bewirkt.

Zunächst wurden sechs nichtinfizierte Meerschweinchen über 100 Tage mit täglich 400 mg/kg Körpergewicht Inhasan gefüttert. Inhasan hat nach der Angabe der herstellenden Firma ein Molekulargewicht von 340 gegenüber 137 des INH, so daß 100 mg Inhasan ® 40 mg INH entsprechen. Die **Verträglichkeit** war ausgezeichnet, die Tiere haben in der angegebenen Zeit im Durchschnitt 300 g an Gewicht zugenommen, weit mehr, als dies üblicherweise erfolgt. Die Sektion ergab makroskopisch keinen faßbaren pathologischen Befund. Histologisch fand sich bei zwei Tieren eine geringe zentrale feintropfige Verfettung einzelner Leberläppchen und bei einem Tier eine geringe Glykogenablagerung in der Leber. Derartige feintropfige Leberverfettungen sind bei Stallhaltung und Körnerfütterung nicht selten und dürfen wohl auch in diesem Fall nicht auf die Inhasan-®-Fütterung zurückgeführt werden (Abb. 1*)).

Des weiteren wurden sechs Meerschweinchen mit einer Aufschwemmung von 0,5 mg Trockengewicht des H-37-Rv-

*) Die Abb. befinden sich auf S. 1840

Stammes, etwa 4000 Keime, an der Leistenbeuge infiziert und drei hiervon mit tägl. 100 mg/kg Körpergewicht Inhasan ® behandelt. Nach einer Behandlungsdauer von 40 Tagen wurden alle Tiere getötet. Die Unbehandelten wiesen das typische Bild der generalisierten verkäsenden Tuberkulose auf, während bei den Behandelten die Generalisation gering und eine Verkäsung nur selten war (Abb. 2 a u. b). Dieses Bild entspricht im wesentlichen dem unter INH-Behandlung üblichen.

Weiterhin haben wir vergleichende **Resistenzbestimmungen** mit INH und einer gewichtsmäßig umgerechneten Menge von Inhasan ® durchgeführt (Tab. 1). Durch diese Umrechnung

Tabelle 1
Vergleichende Resistenzbestimmungen mit Inhasan® und INH bei gegen INH resistenten Stämmen des Mykobakt. tuberc. var. hom.

Stamm	INH	Inhasan®
1. Stamm v. d. V.	INH 100 γ/cm³ + +,	Inhasan® 80 γ/cm³ + + +
2. Stamm Bu.	INH 100 γ/cm³ +,	Inhasan® 160 γ/cm³ + + +
3. Stamm Me.	INH 50 γ/cm³ + +,	Inhasan® 80 γ/cm³ +
4. Stamm Gr.	INH 100 γ/cm³ (+),	Inhasan® 80 γ/cm³ +
5. Stamm Ko.	INH 1 γ/cm³ + + +,	Inhasan® 10 γ/cm³ + +
6. Stamm Schü.	INH 100 γ/cm³ + +,	Inhasan® 120 γ/cm³ (+)
7. Stamm Rr.	INH 50 γ/cm³ +,	Inhasan® 80 γ/cm³ (+)
8. Stamm El.	INH 100 γ/cm³ + +,	Inhasan® 160 γ/cm³ + +
9. Stamm Lü.	INH 100 γ/cm³ + +,	Inhasan® 160 γ/cm³ (+)

kommt es zu Zwischengrößen von 80, 120 und 160 γ INH/ccm, die aber mit den bei Resistenzprüfungen üblichen Größen von 50 und 100 γ INH/ccm vergleichbar sind. Ein Unterschied zwischen Inhasan ® und INH bei der Resistenzprüfung ist nach Berücksichtigung dieser Umrechnungszahlen nicht festzustellen.

Schließlich wurden **Blutspiegeluntersuchungen** bei insgesamt zehn Kindern in dankenswerter Weise von der Firma Benckiser durchgeführt. Die Bestimmung erfolgte nach der von *Nielsch* angegebenen Methode. Sieben der Kinder wurden mit einer auf INH umgerechneten Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht Inhasan ® langfristig vorbehandelt. Bei gleichmäßiger Verteilung der Tagesdosis auf drei Portionen wurden diese um 7, 11 und 18 Uhr verabreicht. Das Tagesprofil des Blutspiegels zeigt Abb. 3. Bei drei weiteren unvorbehandelten Kindern wurde die Tagesdosis einmalig verabreicht und insgesamt viermal der Blutspiegel bestimmt. Das Profil entspricht recht genau dem bei INH gewohnten. In der Abb. 4 ist das von *Elmendorf u. Mitarb.* angegebene Tagesprofil nach 3 mg

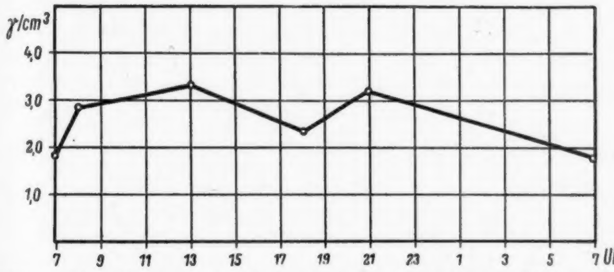


Abb. 3: Inhasan®-Blutspiegel nach Dauerbehandlung mit einer auf INH umgerechneten Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht täglich.

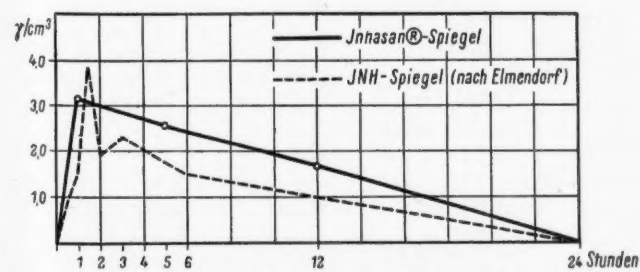


Abb. 4: Inhasan®-Blutspiegel nach einmaliger Gabe von umgerechnet 5 mg/kg Körpergewicht INH, verglichen mit Blutspiegel nach 3 mg/kg Körpergewicht INH nach *Elmendorf*

INH/kg Körpergewicht vergleichsweise mit eingezeichnet. Hieraus ist besonders gut der gleichsinnige Blutspiegelverlauf bei INH und Inhasan zu ersehen. Auch die von *Schattmann* angegebenen Werte des INH-Spiegels entsprechen mit geringen Abweichungen den von uns gefundenen. Bezüglich der Urinausscheidung können wir feststellen, daß im Durchschnitt 64% der aufgenommenen Inhasanmenge im Urin nachgewiesen werden konnte. Da *Elmendorf u. Mitarb.* für die Urinausscheidung des INH 50—70% der aufgenommenen Menge angeben, entspricht unser Wert bei Inhasan vollauf dem bei INH.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß bezüglich des tuberkulostatischen Verhaltens im Tierversuch und bei der Resistenzprüfung wie auch bezüglich der Resorption und Ausscheidung ein Unterschied zwischen INH und Inhasan ® nicht besteht. Langfristig gegebene hohe Dosen von Inhasan ® führen im Tierversuch nicht zu pathologischen Leberveränderungen, wie dies bei geringeren Dosen von INH beschrieben ist.

Für die **klinische Prüfung des Inhasans** ® erschienen uns diejenigen Patienten besonders geeignet, bei denen wir von einer Behandlung mit INH aus irgendeinem Grunde Abstand genommen hatten. Hierzu zählen in erster Linie die Kinder, die kürzlich eine Hepatitis durchgemacht hatten.

Wir haben von Oktober 1957 bis März 1958 unter unseren Patienten 24mal eine Hepatitis beobachten können, die sicher nicht durch den tuberkulösen Prozeß bedingt war, die aber auch nicht auf die Therapie bezogen werden kann, weil nur bei einem Teil der Kinder eine tuberkulostatische Behandlung vorausgegangen war. Es handelte sich in allen Fällen um eine infektiöse Hepatitis. Nach der Einteilung *Kredbas* lag bei acht Kindern die abortive Form der infektiösen Hepatitis vor, gekennzeichnet durch nur geringe und kurze gastrointestinale Störungen, kurzfristigem Sklerenikterus, geringe Vergrößerung der Leber und Nachweis von Urobilinogen und oft Bilirubin im Urin. Die Leberfunktionsproben verliefen fast stets normal, die initiale Gewichtsabnahme war nur gering. Wir sahen diese Form in 33% unserer Hepatitisfälle, *Kredba* in 27,3—34,5% und *Plennert* in etwa 50% ihres Patientengutes. 16 Kinder boten das Bild der leichten Erkrankung mit 1—3tägigem präikterischem Stadium mit gastrointestinalen Erscheinungen und mäßiger initialer Gewichtsabnahme, schmerzhafter Lebervergrößerung, Ikterus von Skleren und Schleimhaut, Subikterus der Haut von höchstens einer Woche Dauer. Im Urin Nachweis von Bilirubin und Urobilinogen. Leberfunktionsproben meist gering pathologisch verändert. Nach etwa 14 Tagen besteht kein wesentlicher pathologischer Befund mehr. Lediglich zwei Kinder unserer Hepatitis-Infektion zeigten Erscheinungen, die als mittelschwer angesprochen werden müssen. Kurzfristige Temperaturerhöhungen, längere Nausea, Bauchschmerzen, stärkere Gewichtsabnahme, Skleren-, Schleimhaut- und Hautikterus von etwa 14 Tagen Dauer, Lebervergrößerung bis zu 4 cm mit Spontanschmerz, eindeutig pathologische Werte bei den Leberfunktionsproben, die aber nach einer gewissen Zeit wieder zur Norm zurückkehren, gehören zu dem Bild einer mittelschweren infektiösen Hepatitis bei Kindern. Schwerere Erkrankungsformen beobachteten wir nicht. Die Therapie war bei den abortiven und leichten Erkrankungen konservativ diätetisch-symptomatisch, bei den zwei mittelschweren Formen verabreichten wir zusätzlich Duodenal-Duschen mit Karlsbader Salz und gaben Litrison.

Eine Beeinflussung des Ablaufs der Tuberkulose durch die Hepatitis war nicht festzustellen. Obgleich wir alle Tuberkulostatika absetzten, traten keine tuberkulösen Schübe während oder unmittelbar im Anschluß an die Hepatitis auf. Der einzige in dieser Gruppe überhaupt festgestellte Schub wurde in der siebenten Woche nach Abklingen des Ikterus beobachtet, als bereits wieder eine tuberkulostatische Behandlung mit Inhasan durchgeführt wurde. Ähnlich günstig verlief auch die von *Pudschies* mitgeteilte Hepatitis-Hausepidemie bezüglich der Tuberkulose der Kinder. In keinem Falle wurde dort eine Beeinflussung der tuberkulösen Erkrankung festgestellt.

Soweit die Kinder vor der Hepatitis-Erkrankung INH erhalten hatten — bei den geringsten Zeichen der beginnenden Hepatitis wurden alle Tuberkulastatika abgesetzt —, führten wir nach Rückbildung der Erkrankung die tuberkulostatische Therapie in Anbetracht der beschriebenen Leberschädigungen nicht mit INH weiter, sondern gaben Inhasan ® in einer auf INH bezogenen Dosierung von 5—7 mg/kg Körpergewicht. Später steigerten wir auf 10 mg/kg Körpergewicht. Wir behandelten so zwölf Kinder. In keinem Fall beobachteten wir ein Rezidiv der Hepatitis. Der Verlauf der Tuberkulose zeigte keine Besonderheiten, bei einem Kind kam es zu einem Schub unter Inhasan, der nicht anders verlief, als uns dies vom INH her bekannt ist. Bei einem 13. Kind hatten wir aus anderen Gründen die Therapie mit Inhasan ® bereits zwei Monate durchgeführt, als es zur Ausbildung der Hepatitis kam. Nach Unterbrechung bis zur Normalisierung aller pathologischen auf die Leber zu beziehenden Befunde wurde danach die Inhasan-®-Medikation komplikationslos weitergeführt. Wir sahen bei unseren Hepatitiden, die mit Inhasan etwa 3—4 Wochen nach Abklingen aller Symptome bis zu einer Höchstdosis von 78 g behandelt wurden, in keinem Fall ein Rezidiv. Das auf die Tuberkulose bezogene therapeutische Ergebnis entsprach dem bei INH-Behandlung (Tab. 2).

Zwölf weitere Kinder, die INH nicht vertrugen, wurden ebenfalls auf Inhasan ® umgestellt. Im einzelnen handelte es sich bei den die Aufgabe der INH-Behandlung erfordernden

Tabelle 2 Inhasan-®-behandelte Kinder u. Jugendliche nach Hepatitis infectiosa

Nr.:	Geb. Jahrg.:	Tuberkuloseform:	Vorbehandlung:	Hepatitis-Verlauf Beginn:	 Befunde:	 Abklingen:	Inhasan ®:	Tuberkuloseverlauf:
214/57	1951	Infiltr.	10,0 INH	11. 7. 1957 achol. Stuhl	Ubg.+ Urob.+ + BSG 31/50	24. 7. 1957 Ubg. ø BSG 15/31	77,6 g	rückläufig
553/57	1943	cav. OL-Tbc. re.	99,0 INH	27. 1. 1958 Erbrechen	Ubg.+ Urob.+ Bilir.+ + BSG 2/4 Takata 40 mg% Weltmann 7. R.	24. 2. 1958 Ubg. ø BSG 2/4	17,2 g	Pneumolyse
547/57	1950	Infiltr.	10,6 INH 20,0 Str.	23. 10. 1957 Erbrechen	Ubg.+ + Bilir.+ BSG 5/12 Takata 90 mg% Weltmann 6. R.	19. 11. 1957 Ubg. ø BSG 49/52	25,0 g	zus. Cortidelt 0,45 g dabei rückl.
653/57	1951	Tum. Br. dr. Tbc.	7,0 INH	2. 11. 1957 Erbrechen	Ubg.+ Urob.+ Bilir.+ BSG 3/7 Takata 90 mg% Weltmann 7. R.	18. 11. 1957 Ubg. ø BSG 35/40	25,0 g	rückläufig
423/57	1948	Infiltr.	3,2 INH	5. 10. 1957 achol. Stuhl	Ubg.+ Bilir.+ BSG 9/13 Takata 80 mg% Weltmann 4. R.	29. 10. 1957 Ubg. ø BSG 20/36	31,0 g	mit zus. 700 g PAS rückläufig
851/57	1949	Infiltr.	9,0 INH	3. 2. 1958 achol. Stuhl	Ubg.+ BSG 4/8 Takata 90 mg%	14. 2. 1958 Ubg. ø BSG 10/25	24,0 g	rückläufig
837/57	1947	Infiltr.	26,1 INH	20. 2. 1958 achol. Stuhl	Ubg.+ BSG 4/9 Takata 100 mg%	1. 3. 1958 Ubg. ø BSG 1/2	19,2 g	rückläufig
34/58	1952	Infiltr.	5,5 INH 20,0 Str.	12. 3. 1958 Erbrechen	Ubg.+ + Bilir.+ BSG 16/37 Takata 100 mg%	15. 4. 1958 Ubg. ø BSG 15/37	17,0 g	rückläufig
869/57	1949	Infiltr. Pleur. exs.	3,0 INH	21. 1. 1958 achol. Stuhl	Ubg.+ Bilir.+ + BSG 23/36 Takata 80 mg% Weltmann 7. R.	27. 2. 1958 Ubg. ø BSG 30/54	25,0 g	Schub (s. Text)
709/57	1950	Infiltr.	12,0 INH	28. 12. 1957 achol. Stuhl	Ubg.+ Bilir.+ BSG 22/45 Takata 80 mg% Weltmann 6. R.	11. 1. 1958 Ubg. ø BSG 9/12	35,0 g	mit zus. 25,0 Str. rückläufig
783/54	1949	Spondylitis tbc.	17,0 INH 20,0 Str.	8. 11. 1957 Erbrechen	Ubg.+ BSG 18/44 Takata 60 mg% Weltmann 4. R.	18. 12. 1957 Ubg. ø BSG 13/22	25,0 g	stabil
450/57	1944	Rundherde	32,0 INH 1000,0 PAS	28. 10. 1957 Erbrechen Fieber	Ubg.+ Bilir.+ BSG 6/14 Takata 80 mg% Weltmann 8. R.	18. 12. 1957 Ubg. ø BSG 8/24	45,0 g	stabil
45/56	1938	Großcav. Tbc. re. unter Lyse	21,0 INH 50,0 Str. 2500,0 PAS 20,0 Parateben 57,0 Nicoteben 10,8 Inhasan	26. 3. 1958 Erbrechen Fieber	Ubg.+ + Urob.+ Bilir.+ BSG 18/35 Takata 60 mg% Weltmann 4. R.	16. 4. 1958 Ubg. ø Takata 60 mg%	15,0 g	unverändert

Tabelle 3 Prüfung der toleranzverbessernden Wirkung von NAG bei verschiedenen Krampfgiften und Tuberculostaticis.

Anzahl der Tiere:	Medikament:	Dosis:	Zusatz:	Dosis:	D. L.:
35	Inhasan ®	550 mg/20 g = 220 mg INH	—	—	40
	Inhasan ®	4 mg/20 g	—	—	100
35	Coramin	375 mg/kg	—	—	60
	Coramin	375 mg/kg	N-Acetyl-Gluk.	11,25 mg/20 g	60
	Coramin	375 mg/kg	N-Acetyl-Gluk.	61,25 mg/20 g	40
40	Pyramidon	275 mg/kg	—	—	100
	Pyramidon	275 mg/kg	N-Acetyl-Gluk.	7,5 mg/20 g	70
	Pyramidon	275 mg/kg	N-Acetyl-Gluk.	75,0 mg/20 g	60
	Pyramidon	275 mg/kg	Inhasan ®	500,0 mg/20 g	80
30	Streptomycin-Sulfat	7,5 mg/20 g	—	—	60
	Streptomycin-Sulfat	7,5 mg/20 g	N-Acetyl-Gluk.	7,5 mg/20 g	70
	Streptomycin-Sulfat	7,5 mg/20 g	N-Acetyl-Gluk.	75,0 mg/20 g	40
	Streptomycin-Sulfat	7,5 mg/20 g	Inhasan ®	500,0 mg/20 g	80
20	Solvoteben	60 mg/20 g	—	—	100
	Solvoteben	60 mg/20 g	N-Acetyl-Gluk.	7,5 mg/20 g	100
	Solvoteben	60 mg/20 g	N-Acetyl-Gluk.	75,0 mg/20 g	100

Befunden um gastro-intestinale Erscheinungen (Erbrechen, Magenbeschwerden, wechselnde Durchfälle und Obstipationen) in vier Fällen, Schwindelgefühl in zwei Fällen, Krämpfe bei je einem Kleinkind und Säugling, ein hartnäckiges universelles skarlatiniformes Exanthem bei einem Säugling, ein trockenes Ekzem an Ellenbogen und Knien und um einen erheblichen büschelweisen Haarausfall bei einem Kleinkind. Als letztes zählen wir zu dieser Gruppe noch ein Kind, bei dem nach der Anamnese vor zwei Monaten außerhalb eine Hepatitis abgelaufen war, bei dem die objektiven Befunde negativ waren, während subjektiv noch ein Völlegefühl im Bauch bestand. Obgleich wir ohne Unterbrechung von INH auf Inhasan ® umstellten, klangen die beschriebenen Erscheinungen unter Inhasan ® rasch ab und traten nicht wieder auf. Der tuberkulostatische Behandlungserfolg war dem des INH ebenbürtig. Schließlich stellten wir ohne vorherige Behandlung mit INH ein Kind mit einer Jacksonschen Rindenepilepsie nach Unfall auf Inhasan ® ein, da wir fürchteten, daß durch die Krampfwirkung des INH epileptische Anfälle verstärkt ausgelöst werden könnten. Unter Inhasan ® blieb das Kind bisher anfallsfrei. Die höchste Gesamtdosis betrug bei diesen Kindern 98 g Inhasan, im Durchschnitt etwa 35 g.

Nach unseren klinischen Erfahrungen an 26 Kindern können wir sagen, daß Inhasan ® in zwölf Fällen dort vertragen wurde, wo INH wegen verschiedenster Erscheinungen abgesetzt werden mußte. In einem Fall setzten wir von vornherein wegen der im Tierversuch deutlich geminderten Krampfwirkung des Inhasans ® auf dieses Medikament wegen einer Epilepsie um. Bei 13 Kindern, die eine Hepatitis infectiosa durchgemacht hatten, wurde in der 3.—4. Woche nach Normalisierung der auf die Leber zu beziehenden Befunde Inhasan angesetzt und komplikationslos vertragen. Hepatitis-Rezidive traten nicht auf. Die Tuberkulose zeigte den bei der INH-Behandlung üblichen Verlauf.

Wegen der der Verbindung von NAG mit INH zuzuschreibenden guten Verträglichkeit versuchten wir im Tierversuch festzustellen, ob das NAG auch bei anderen Krampfgiften und Tuberkulostatika im mechanischen Gemisch eine Erhöhung der Toleranzgrenze bewirkt. Untersucht wurden das Coramin, Pyramidon, Streptomycinsulfat und Solvoteben. Die Tab. 3 gibt die Ergebnisse wieder. Während bei INH bei 4 mg/20 g Maus alle Tiere starben, starben bei 550 mg/20 g Maus Inhasan ® = 220 mg/20 g Maus INH nur 40% der Tiere. Bei Pyramidon, Coramin und Streptomycinsulfat kann eine geringe Verbesserung der DL durch den Zusatz von NAG erreicht werden, wobei auffallend ist, daß diese Verbesserung nicht von der Menge des zugesetzten NAG abhängig ist. Bei Solvoteben ist überhaupt keine Wirksamkeit des NAG festzustellen. Bei Zugabe nicht nur des NAG, sondern des NAG-INH (Inhasan ®) wird erwartungsgemäß die unter NAG allein vergrößerte DL bei Pyramidon und Streptomycinsulfat wieder verringert, da hier durch das INH ein weiteres Krampfgift zugeführt wird.

Während also durch die chemische Verknüpfung von NAG mit INH die DL der Maus für INH um mehr als das 50fache vergrößert wird, wird sie für Coramin, Pyramidon und Streptomycinsulfat durch mechanisch zugesetztes NAG nicht einmal um das Doppelte erhöht. Der toleranzerhöhende Effekt des NAG betrifft unter den von uns untersuchten Medikamenten nur das chemisch verknüpfte INH.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß durch chemische Verknüpfung von NAG mit INH (= Inhasan ®) bei gleichbleibender tuberkulostatischer Wirksamkeit im Tierversuch und beim Menschen die Verträglichkeit auch dort gut ist, wo INH wegen verschiedener Beschwerden abgesetzt werden mußte. Bei der Fortführung der INH-Behandlung nach Hepatitis traten unter Inhasan keine Rezidive auf. Bezüglich der Resistenzentwicklung, Resorption und Ausscheidung entspricht das Inhasan ® dem INH. Ein toleranzverbessernder Effekt durch Zusatz von NAG zu Coramin, Pyramidon, Streptomycinsulfat und Solvoteben konnte nicht sicher festgestellt werden.

Schrifttum: Brockhaus, J.: Dtsch. med. Wschr. (1954), S. 926. — Brügger, H.: Tuberk.-Arzt, 10 (1956), S. 339. — Canal, N. u. Garattini: Arzneimittel-Forsch., 7 (1957), S. 158. — Dieckhoff, J.: Münch. med. Wschr. (1957), S. 1408. — Dietel, K. u. Nachtigall, Ch.: Arch. Kinderheilk., 42 (1957), S. 156. — Elmendorf, D. F., Cawthon, W., Muschenheim, C. u. McDermott, W.: Amer. Rev. Tuberc., 65 (1952), S. 429. — Fust, B. u. Studer, H.: Helvet. Pädiat. acta, 7 (1952), S. 558. — Gerland, W.: Beitr. Klin. Tuberk., 113 (1955), S. 168. — Hartmann, B.: Süddtsch. Tuberk. Ges. Lindau (1955). — Kimmig, J., Krüger, F. u. Meyer-Rohn, J.: Arzneimittel-Forsch., 7 (1957), S. 157. — Kredbar, V.: Med. Klin. (1958), S. 136. — Kuske, F. A.: Ärztl. Wschr. (1953), S. 765. — Plennert, W.: Kinderärztl. Prax., 24 (1956), S. 385. — Prinz, F., Bock, H. E., Scholtze, H. G. u. Müller, A. A.: Dtsch. med. Wschr. (1958), S. 914. — Pudschies, L.: Kinderärztl. Prax., 24 (1956), S. 58. — Quastel, J. H. u. Cantero, A.: Nature, 171 (1953), S. 252. — Renovanz, H. D. u. Schattmann, K.: Ärztl. Wschr. (1953), S. 354. — Schattmann, K.: Beitr. Klin. Tuberk., 109 (1953), S. 57. — Spiess, H.: 52. Tgg. Dtsch. Ges. Kinderheilk., Bayreuth (1952). — Uehlinger, E., Siebmann, R. u. Frei, H.: Schweiz. med. Wschr. (1952), S. 335. — Valdecasas, F. G., Salva, J. A. u. Kapf, J.: Arch. int. Farmacol. exptl. (Madrid), 5 (1953), S. 47. — Wenzel, M.: Arzneimittel-Forsch., 7 (1957), S. 662 u. Naturwissenschaften (1955), S. 424. — Nielsch, W.: Chemiker-Zeitung, 82 (1958), 10, S. 329—341.

Anschr. d. Verf.: Oberarzt Dr. med. H. D. Renovanz, Kinderheilstätte, Aprath/Rhld.

DK 616.24 - 002.5 - 085 Inhasan

Schutz gegen Gletscherbrand

Erfahrungen aus zwei Himalaya-Expeditionen mit Corodenin, Diwag-Lichtschutzsalbe und Labiosan

von KARL M. HERRLIGKOFFER

Zusammenfassung: Während zweier Himalaya-Expeditionen wurden drei wichtige Schutzmittel gegen Gletscherbrand erprobt.

Zum Schutz der Augen wurde „Corodenin" in den Bindehautsack eingeträufelt — die Gesichtshaut wurde durch „DIWAG-Lichtschutzsalbe" und die Lippen mit „Labiosan" erfolgreich gegen Gletscherbrand geschützt. Die kausale Wirkungsweise dieser Pharmazeutika wurde näher untersucht und erläutert.

Summary: Three important protectives against sun-burn were tried out during the Himalaya expedition.

For protection of the eyes "corodenin" was dropped into the conjuncival sac, the skin of the face was successfully protected by "DIWAG-Lichtschutzsalbe," and the lips by application of "labiosan." The causal mode of action of these pharmaceutic substances is examined and explained.

Im Hochgebirge, auf Gletschern und Schneefeldern ist die Sonnenbestrahlung so intensiv, daß man an geeignete Schutzmaßnahmen für Augen, Haut und Lippen denken muß. Zwar hält die Atmosphäre einen nicht unerheblichen Teil der ultravioletten Strahlung des Sonnenlichts zurück, dennoch aber ist ihre schädigende Wirkung in großen Höhen, in dünner und staubfreier Luft, noch recht beträchtlich. — Gegen mäßige Sonneneinwirkung stehen dem menschlichen Körper diverse **Schutzmöglichkeiten** offen. An Augen und Haut, die bekanntlich gegen das ultraviolette Licht besonders empfindlich sind, können auf diese Weise Schädigungen ferngehalten werden.

Das Auge reagiert auf intensiven Lichtreiz unwillkürlich mit Miosis der Pupille und die Augenlider schließen sich bis auf einen Spalt. Das ins Auge eindringende ultraviolette Licht wird schließlich durch Kornea und Lens cristallina weitgehend resorbiert, so daß eine Schädigung der Retina nicht so einfach möglich ist.

Auch der Haut stehen Schutzvorrichtungen gegen das ultraviolette Licht zur Verfügung. Besonders auf Lichtstrahlen mit der Wellenlänge von etwa weniger als 300 $\mu\mu$ reagiert sie mit Pigmentation. Je nach Intensität und Dauer der Belichtung wird die Haut verschieden stark geschädigt. Körpergegenden, die einer intensiven Bestrahlung fortlaufend ausgesetzt sind, wie z. B. Gesicht und Hände, können vielfach dem Sonnenlicht ohne Schädigung stärker ausgesetzt werden als Körperteile, die in der Regel von Kleidern bedeckt sind. Dazu kommt noch, daß die Haut durch Pigmentation immer unempfindlicher gegen die Sonneneinwirkung wird. Verschiedene Individuen reagieren auch unterschiedlich auf Sonneneinwirkung. Je mehr Pigment sich in der Basalschicht der Haut ansammelt, um so unempfindlicher wird die betreffende Hautpartie. Mit dem Pigmentreichtum nimmt auch die Unempfindlichkeit der Haut gegen ultraviolette Strahlung zu. Das Hautpigment schluckt gewissermaßen die kurzwelligen Lichtstrahlen und verhindert dadurch ihr Vordringen in die gefäßführende Schicht. Bei Negern ist der Pigmentreichtum so groß, daß sie ihren Körper ohne Schaden der tropischen Sonne aussetzen können, ohne einen Sonnenbrand zu erleiden.

Das Sonnenlicht in großen Höhen ist an ultravioletten Strahlen reich, daher ist auch die Sonneneinwirkung im Hochgebirge wesentlich stärker als in den Niederungen. Auch die Intensität des auf die Haut einwirkenden Lichtes spielt neben der Wellenlänge eine wichtige Rolle. So erklärt man sich die starke Reizung, die das vom Gletscher, aber auch vom Wasser reflektierte Licht auslöst.

Während zweier Himalaya-Expeditionen wurden von mir die A u g e n der Teilnehmer und Träger durch „Corodenin", die H a u t durch „Diwag-Lichtschutzsalbe" und die L i p p e n durch „Labiosan" geschützt und dabei einwandfreie Schutzerfolge erzielt.

Corodenin ist der ideale Augenschutz gegen ultraviolette Lichtschädigung, wenn man von der Verwendung geeigneter Sonnenbrillen absieht! Da wir während unserer Himalaya-Unternehmungen Hunderte von Trägern nicht eigens mit Schutzbrillen versehen wollten, träufelten wir ihnen täglich ein- bis zweimal Corodenin in die Augen — und wir erlitten keinen einzigen Fall von Schneeblindheit!

Corodenin ist eine mit Hilfe von Natriumtetraborat bereitete 0,3%ige Lösung der 5-Äthoxychinolin-8-sulfosäure, also eines Chinolinderivates, dem noch 0,02% Suprarenin zugefügt wurden. Der Zusatz an Suprarenin hat den Zweck, ein allzu rasches Auswaschen des Corodenins durch die Tränenflüssigkeit zu verhindern und dem Chinolinderivat — das chemisch dem Chinin nahesteht — die Möglichkeit zu geben, das Gewebe der äußeren Augenhaut gewissermaßen gegen die Schädigung des ultravioletten Lichtes zu imprägnieren.

Die Absorption des ultravioletten Lichtes durch Corodenin wurde von *Niederhoff* spektrometrisch untersucht. Die in graphischen Kurven festgehaltenen Ergebnisse weisen bei 0,1 mm Schichtdicke eine rund 25%ige Durchlässigkeit der Strahlen von 330—285 mu auf, d. h., daß etwa 75% der schädlichen Strahlung unwirksam gemacht wird. Nach *Haußer* und *Vahle* kommen für die Entstehung der Lichtschädigungen nur Wellenlängen von 320—290 mu in Betracht — das Maximum liegt bei 297 mu. Bei Corodenin deckt sich also eine günstige Strahlenabsorption mit dem Erythembereich.

Nach den Versuchen von *Hoffmann* (sie stützen sich auf die Eigenschaften der Chinoline im ultravioletten Licht zu fluoreszieren) ergab sich der Nachweis, daß Corodenin nur wenige Minuten lang eine Filterwirkung auf das Auge auszuüben vermag.. Wörtlich folgert *Hoffmann* aus seinen Untersuchungen, die er an drei Kaninchen durchführte: „Wenn man also mit Corodenin in der Behandlung von Lichtscheu, Tränenträufeln u. ä. Erfolge erzielt, dann kann das nicht auf einer Abblendung der ultravioletten Strahlen durch eine Flüssigkeitsschicht beruhen. Wenn die Wirkung bei den angeführten Erkrankungen nicht ausschließlich psychisch bedingt ist, könnte man sie höchstens den chemischen Eigenschaften des Chinolinderivats und dem Suprareninzusatz zuschreiben." —

Hoffmann wollte damit den Wert des Corodenins als Augenschutz in Frage stellen — aber er hat de facto uns nur darauf verwiesen, daß die Wirkung dieses Mittels eben nicht die eines flüssigen Filters ist, das sich als feine Corodeninschicht auf die Conjunctiva bulbi legt. Es erscheint fast unbegreiflich, wie eine biochemisch gesehen so primitive Vorstellung überhaupt hatte in Diskussion gestellt werden können; denn wie könnten wir von irgendwelchen Augentropfen, die vielleicht nur einmal am Tage eingeträufelt werden, überhaupt eine heilende Wirkung erwarten, wenn doch die applizierte Flüssigkeit bereits nach wenigen Augenlidschlägen und mit Hilfe der Tränenflüssigkeit in ganz kurzer Zeit ausgeschwemmt ist! Und so wie wir bei der Anwendung von Augentropfen annehmen müssen, daß ihre Heilwirkung auf chemische (antiphlogistische, antibakterielle) Einflüsse zurückzuführen sein m u ß , so ist eben



die Wirkung des Corodenins auch eine biochemische. Die eindeutigen Erfolge, die mit diesem Mittel erzielt werden, geben zu folgenden Spekulationen über seine Wirkungsweise Anlaß.

1. Das Chinolinderivat wirkt stoffwechselhemmend auf den äußeren Zellverband des Bindehautepithels und macht diese Zellschicht gegen schädliche Lichteinflüsse unempfindlicher. Seine Wirkung beruht vielleicht darauf, daß es die bei ultravioletter Strahlung im Gewebe entwickelte Toxinbildung zu hemmen vermag.
2. Die Filterwirkung, die nach *Niederhoff* dem Corodenin an und für sich innewohnt, wird von der Oberfläche der Bindehaut, die ständig von Tränenflüssigkeit rein gespült wird, durch biochemische Vorgänge in die äußere Schicht der Epithelzellen der Konjunktiva verlegt und ist jetzt — intrazellulär — für mehrere Stunden darin fixiert und auch durch die Tränenflüssigkeit nicht mehr wegzuspülen.
3. Dem Suprarenin kommt schließlich durch seine gefäßverengenden Eigenschaften die Aufgabe zu, durch Kontraktion der Rami conjunctivales einem vorzeitigen Abtransport des Medikamentes ähnlich wie bei der Lokalanästhesie entgegenzuwirken.

Corodenin ersetzt also für eine begrenzte Zeitdauer von mehreren Stunden durch seine Lichtfilterwirkung eine Pigmentation des Epithels der Conjunctiva bulbi, wie sie bei farbigen Rassen von vorneherein mehr oder weniger stark vorhanden ist. Auf diese Weise vermag Corodenin eine Schädigung der Augen durch ultraviolette Strahlung wirkungsvoll zu verhindern.

Eine analoge Wirkung des Corodenins gilt auch für die Kornea des Auges, wo sich wohl der Chinolinrest ebenfalls in die äußere Epithelschicht einlagert. Da die Hornhaut mit Ausnahme einer kleinen Randzone keine Blutgefäße besitzt, spielt hierbei das Suprarenin sicher keine wesentliche Rolle. Vielleicht ist die an sich gegebene verminderte Empfindlichkeit der Kornea gegenüber der ultravioletten Strahlung darauf zurückzuführen, daß dieses Gewebe eben frei von Blutgefäßen ist.

Zusammenfassend kann ich auf Grund meiner Erfahrungen behaupten, daß Corodenin, richtig angewandt, bei allen Hochträgern auf unseren tagelangen Gletscherwanderungen in über 4000 m Höhe unter strahlender subtropischer Sonne es uns ermöglichte, über die Zeitdauer der Expedition ohne Schneebrillen auszukommen; Schneeblindheit wurde niemals beobachtet.

Zum Schutz gegen Gletscherbrand an Gesicht, Armen und Beinen, verwendeten die meisten Expeditionsteilnehmer die **DIWAG-Lichtschutzsalbe.** Chemisch handelt es sich hierbei um Brombenzyl-pyridyl-dimethylaminoäthylamin-paraaminobenzoat und Farbstoffpigment in neutraler Salbengrundlage. Pharmakologisch betrachtet, gehört das Mittel zu den Antihistaminsalben. Ich möchte vorausstellen, daß während der beiden Himalaya-Expeditionen die Anwendung von DIWAG-Lichtschutzsalbe alle unsere Erwartungen, die wir in eine solche Salbe zum Schutz unserer Haut gegen den Gletscherbrand setzten, in jeder Hinsicht erfüllte. Man mußte die Salbe täglich nur 1—2mal in die Haut einreiben, und wohl jeder Teilnehmer konnte bereits nach wenigen Wochen sich auf eine täglich einmalige Anwendung auf besonders ausgesetzten Gesichtspartien wie Nase und Stirn beschränken, während die seitlich abfallenden Gesichtspartien, Hals und Arme durch ihre inzwischen erfolgte tiefe Pigmentation keinerlei Schutzsalbe mehr erforderlich machten.

Um die hervorragende Schutzwirkung der an sich wenig bekannten DIWAG-Lichtschutzsalbe zu demonstrieren bzw. die spekulativen Überlegungen darzutun, die zu ihrer Entwicklung führten, möchte ich im nachfolgenden einige Autoren zitieren:

R. Brett schreibt in Therapiewoche (1951), H. 3 folgendes: „Zur externen vorbeugenden und kurativen Behandlung der lichtempfindlichen Haut stehen eine Unzahl von Lichtschutzsalben oder Lichtschutzausfertigungen zur Verfügung. Ihre praktische Bedeutung ist bekannt, soweit es sich um ältere Mittel handelt, ihr Wert umstritten und der Wirkungsgrad der lichthemmenden inkorporierten Substanzen von vielen Bedingungen abhängig. Die Gerbstoffe, die Roßkastanie, das Chinin, das Resorcin und last not least die Farbstoffe sind ältere Mittel. Die Lichtschutzwirkung der Sulfonamide wurde früh erkannt, ihre Sensibilisierungsgefahr durch Fortentwicklung zum Solan *(Zenner)* offenbar gebannt. Von *Vidal* wird das äußerlich anzuwendende Hämatoporphyrin empfohlen, das wir bisher noch nicht geprüft haben. *Simon* und *Pastinsky, Kalz* und *Bower, Rusell* und *Anderson* wiesen nach unabhängigen und gleichzeitigen Untersuchungen mit unserem Mitarbeiter *Braun* auf die Lichtschutzwirkung der Antihistamine bei externer Applikation hin. Diese übertrifft in der Tat die interne Wirkung der Antihistamine bei weitem. Zur Entwicklung eines auch praktisch verwendbaren Antihistamin-Lichtschutzmedikamentes wurden von uns umfangreiche Untersuchungen angestellt.

Das Ziel war:

1. Resorptiv toxische Gefahren auszuschließen.
2. Den gewebsfeindlichen Effekt mancher Antihistamine (z. B. des an sich stark hemmenden Pyribenzamins) zu vermeiden.
3. Nach ideal komplettierenden Stoffen zu suchen.

Die Untersuchungen führten zwangsläufig zu einem halogenierten Pyribenzamin, speziell zu dem Bromderivat, dem Hibernon, das im Sonnenlicht und im UV-Licht allen bisher geprüften Antihistaminkombinationen überlegen war. Es ist auch den bisher untersuchten anderen Ausfertigungen auf Basis anderer Wirksubstanzen überlegen mit Ausnahme des Marbadals, das aber wegen der bekannten Sensibilisierungsgefahr nicht in Frage kommt, und mit Ausnahme jener Lichtschutzsalben, deren Wirkung stark überhöht wird durch sichtbare und schmutzende Farbstoffbeimischungen, z. B. Delial H. Hinzu kommt eine lokalanästhetische Wirkung als Attribut des Antihistamins, die auch kurativ bei übermäßiger Exposition wünschenswert sein kann. Die Ergebnisse sind in der DIWAG-Lichtschutzsalbe realisiert."

Dr. O. Braun schreibt in der „Dermatologischen Wochenschrift", Band 123, 1951, Heft 23 folgendes:

„Durch eine Kombination von Hibernon und verwandten Stoffen mit para-Aminosalizylsäure (PAS) in einem geeigneten Verhältnis gelang es uns, die Erythemhemmungsintensität der ersteren Substanz so zu potenzieren, daß uns in der resultierenden Salbe ein ausgezeichnetes Lichtschutzmittel zur Verfügung steht.

Die empirisch gefundene, erhebliche Erythemhemmungsintensität fand in den physikalischen Absorptionseigenschaften beider Substanzen eine wesentliche Erklärung. Wie die Absorptionskurve des Hibernons ergibt, hat dieses eine sehr hohe Absorption im kurzwelligen UV., besonders auch bei etwa 250 $\mu\mu$, wo bekanntlich ein Erythem-Maximum liegt. Da diese Wellenlängen aber außerhalb des Sonnenspektrums liegen, kommt ihnen lediglich eine Beachtung bei Bestrahlungen mit künstlichen UV-Strahlern zu, deren Intensität bekanntlich in diesen Wellenbereichen recht stark ist. Für die Sonnenschutzwirkung von Bedeutung ist vielmehr das zweite Absorptions-Maximum bei 300 $\mu\mu$ (297—313). Dieses fällt mit dem Erythem-Maximum des Sonnenspektrums (innerhalb der Dornostrahlung) zusammen. Die PAS-Kurve zeigt eine gute Absorption im gesamten UVc.- und UVb.-Bereich, mit dem für eine gute Lichtfilterwirkung besonders günstigen Maximum bei etwa 297 $\mu\mu$. Die Wirksamkeit der Hibernon-PAS-Kombination als Lichtschutzmittel dürfte dadurch zustande kommen, daß gerade in dem erythemerzeugenden Bereich des Sonnenspektrums (bei etwa 300 $\mu\mu$) eine Summation der Absorptionswirkung erreicht wird, wie aus den Kurven hervorgeht. Die Absorption beider Substanzen reicht etwa bis zur Wellenlänge von 325 $\mu\mu$. Dies erklärt voraussichtlich den trotz erheblicher Lichtschutzwirkung erhaltenen Einfluß der Strahlen auf die Pigmentierung.

Biologische Prüfungen im UV.- und Sonnenversuch *(Braun)* ergaben, daß diese Salbe die an ein Lichtschutzmittel zu stellenden Anforderungen möglich macht. Sie ist daher in hervorragender Weise zur kurativen und präventiven Behandlung von Lichtdermatosen geeignet. Bei akuter Sonnendermatitis im erythematösen Stadium berichten die Patienten über das wohltuende Nachlassen der juckenden bzw. brennenden Sensationen. Der Entzündungsgrad geht schnell zurück."

Auf Grund meiner Erfahrungen mit DIWAG-Lichtschutzsalbe kann ich der klinischen Überprüfung der beiden Autoren nur beipflichten, d. h., daß wir in dem Mittel wirklich ein Medikament in Händen haben, das sich in der Praxis, also bei starker Sonneneinwirkung auf dem Wasser, bei Hochgebirgs- und Gletscherwanderungen, aber auch bei längeren künstlichen Höhensonnenbestrahlung hervorragend bewährt. —

Nachstehend sei kurz auf meine Erfahrungen mit **Labiosan** zum Schutz der Lippen gegen Gletscherbrand eingegangen. Den einzelnen Bestandteilen entsprechend hat Labiosan folgende Wirkungsweise: Zinkpaste (1 Teil Zn O, 1 Teil Talkum, 2 Teile gelbe Vaseline) hat auf Grund ihrer Zusammensetzung einen Sekrete adsorbierenden und gegenüber Blasenbildung (Herpes labialis) einen austrocknenden Einfluß. Das in der Paste enthaltene Zincum oxydatum crudum wirkt wie Talkum bei Dermatitis solare, Erythema solare, Ekzema solare, Hidroa vacciniformia etz. austrocknend und zudem schwach antiseptisch, adstringierend und leicht ätzend. Auf Grund seiner Deckfarben vermag die Zinkpaste, in entsprechender Dicke aufgetragen, Licht zu reflektieren und das Eindringen ultravioletter Strahlen in die gefäßführenden subkutanen Schichten der Lippen weitgehend zu verhindern.

Sulfur. praecipitatum entwickelt auf der Haut Schwefelwasserstoff unter Beteiligung von Cystein und Glutathion — dies ist die antiparasitäre Wirkung des Schwefels. Außerdem besitzt Sulfur. praec. keratoplastische Eigenschaften.

Acidum carbolicum (Phenol) hat antiseptische Wirkung und birgt in ungeeigneter Weise angewandt (z. B. geschlossene Verbände) die Gefahr in sich, als Protoplasmagift Gewebe auf schmerzlose Weise zu nekrotisieren und Schleimhaut zu ätzen. In schwacher Konzentration und im Verein mit geeigneten anderen Pharmakas hat die Karbolsäure eine anästhesierende Wirkung auf Haut und Schleimhaut. Da sie von den Geweben sehr leicht aufgenommen wird, führt sie bei konzentrierter Anwendung zu Mumifikation. Bei zweckmäßiger Konzentration, wie sie im Labiosan vorhanden ist, und bei vernünftiger Applikation werden die bestrichenen Deckepithelien nicht nekrotisch, sondern anästhesiert, also unempfindlich gemacht, und durch Wasserentziehung wirkt Phenol der Blasenbildung bei Herpes labialis entgegen.

Wie bei allen Pharmakas, so ist auch bei Phenol die optimale Dosierung und richtige Anwendung Voraussetzung für eine Heilwirkung — während übermäßige Anwendung zu Schädigungen führen kann. Im Labiosan sind nun von *Knoop* mehrere Grundstoffe zu einer günstigen Einheit vereint worden, und wir haben in diesem Mittel eine wirklich hervorragende Schutzsalbe gegen den Gletscherbrand der Lippen.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. habil. K. M. Herrligkoffer, München 25, Boschetsrieder Str. 13.

DK 616.5 - 001.15 - 085

TECHNIK

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen (Direktor: Prof. Dr. med. *N. Henning*)

Über eine Darmpatrone zur Entnahme von Dünndarminhalt für bakteriologische Untersuchungen

von N. HENNING, G. ZEITLER und I. NEUGEBAUER

Zusammenfassung: Es wird eine Metallpatrone zur Gewinnung von Dünndarminhalt für bakteriologische Untersuchungen beschrieben, die als Kopfstück einer Miller-Abbott-Sonde den Dünndarm durchwandert.

Öffnen und Schließen der Patrone erfolgt durch hydraulischen Druck. Der Verschlußmechanismus verhindert eine Verunreinigung des gewonnenen Darminhaltes in anderen Darmabschnitten. Die Methode eignet sich zur routinemäßigen Anwendung.

Summary: For obtaining content of the small intestine and subjecting it to bacteriological tests the author describes a metal cartridge which passes through the small intestine as the head-piece of a Miller-Abbott probe. Opening and closing the cartridge is done by hydraulic pressure. The closing mechanism avoids a contamination of the obtained intestinal content in other portions of the intestine. This method has proved its usefulness for routine work.

Unsere bisherigen Kenntnisse über die Bakterienbesiedlung des Dünndarmes sind lückenhaft. Die vielfach geübten Untersuchungen des Stuhles können kein sicheres Bild darüber vermitteln, da Nährbodenänderung und Wasserentzug die Lebensbedingungen der Bakterien im Kolon ändern müssen. Wir gingen daher bei Beginn unserer Untersuchungen (1956) von dem Prinzip aus, den Inhalt des Dünndarmes unverändert zur Prüfung zu gewinnen.

Frühere Methoden (1, 2, 3, 4) entsprachen nicht ganz unseren Forderungen der routinemäßigen Anwendbarkeit, der kurzen Untersuchungsdauer, der Möglichkeit, das Material unverdünnt zu gewinnen, und der Vermeidung sekundärer Verunreinigung.

Methodik:

Wir benutzen eine Miller-Abbott-Sonde. Ein Lumen steht in Verbindung mit dem aufblasbaren Gummiballon, der den Transport des Sondenkopfes durch Anregung der Peristaltik fördert. Das zweite Lumen führt zur Entnahmepatrone (Abb. 1), die distal vom Ballon

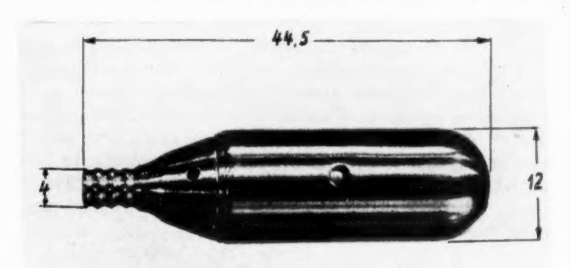


Abb. 1

den Sondenkopf bildet*). Bei einer Länge von 30 mm und einem Kaliber von 12 mm besteht sie aus einem distal abgerundeten Zylinder (f), der proximal durch eine durchbohrte Deckplatte (b) verschlossen wird. Der Zylinder trägt zwei gegenüberliegende Öffnungen von 2 mm Durchmesser (f_1). Die Deckplatte wird durch ein Gewinde mit dem Ansatzstück (a) des Schlauches verbunden. Die distale Seite der Deckplatte ist zur Befestigung einer Gummimembran kragenförmig ausgebildet (b'). Im Zylinder gleitet, exakt eingepaßt und federnd (e) gegen den Patronenboden, die Füllkammer (c+d). Am proximalen Rand ist die Füllkammer rundum perforiert. (Abb. 2)

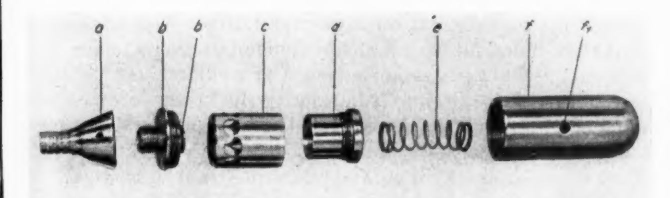


Abb. 2

Das Öffnen der Patrone erfolgt durch Überdruck, wobei die Füllkammer distalwärts bewegt wird, bis sich die beiden im äußeren Zylinder befindlichen Öffnungen mit denen der Füllkammer decken, so daß der Darminhalt in die Kapsel eintreten kann. Beim Nachlassen des Überdruckes drückt die Feder (e) die Füllkammer in die Ausgangsstellung zurück, wodurch die Öffnungen wieder verschlossen werden.

Der Überdruck erfolgt durch hydraulische Druckübertragung über eine Gummimembran, die über den kragenförmigen Wulst (b') gespannt wird. Der Überdruck wurde gewählt, weil er angesichts der elastischen Schläuche wirksamer ist als der von früheren Autoren geübte Unterdruck. Die hydraulische Druckübertragung mußte angewandt werden, weil es sich in Vorversuchen gezeigt hatte, daß die Federkraft mit Luftdruck nicht zu überwinden war. Eingehende Versuche in vitro und bei Lage der Sonde im Darm lieferten den Beweis für die Wasserdichtigkeit der ungeöffneten Patrone.

Eine oligodynamische Wirkung der Metallpatrone konnte durch bakteriologische Untersuchungen**) nicht nachgewiesen werden.

*) Die Patrone wurde von G. Zeitler und I. Neugebauer entwickelt.
**) Staatliche Bakteriologische Untersuchungsanstalt Erlangen (Direktor: Dr. med. F. Legler).

Untersuchungsgang:

Vor jeder Untersuchung wird nach Heißluftsterilisation der Patrone und Füllkammer sowie nach Auskochen des Schlauches mit Ansatzstück und der Deckplatte das große Lumen der Sonde mit steriler physiologischer Kochsalzlösung gefüllt. Eine Gummidichtung zwischen Ansatzstück und Deckplatte sichert die exakte Verbindung der Patrone zum Schlauch.

Die Patrone wird von den Patienten ohne große Schwierigkeiten geschluckt und von der im Ösophagus ablaufenden Peristaltik schnell in den Magen befördert. Sobald die Patrone den Magen verlassen hat und sicher im absteigenden Duodenalbogen liegt, wird der dicht oberhalb der Patrone den Schlauch umgebende Gummiballon mit etwa 25 bis 30 ccm Luft über das kleine Lumen der Sonde gefüllt und die Sonde am proximalen Ende durch eine Schlauchklemme wieder verschlossen (Abb. 3).

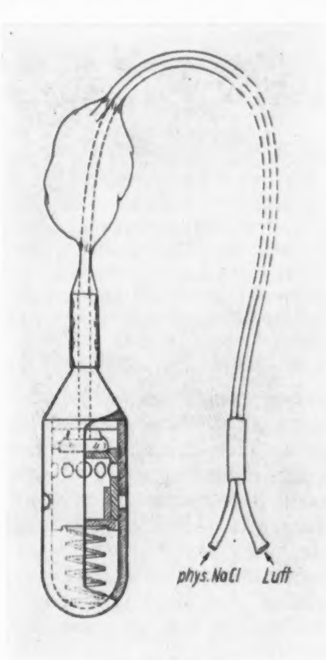


Abb. 3

Die Wanderung der Patrone muß röntgenologisch verfolgt werden, wobei eine Kontrolle zum Nachweis der Magenpassage ebenso erforderlich ist wie eine Durchleuchtung am Ende der Untersuchung zur Lokalisierung der Patrone im Dünndarm (Abb. 4). Die Öffnung der Patrone wird mit einer



Abb. 4

flüssigkeitgefüllten 50-ccm-Spritze erreicht. Es hat sich dabei als günstig erwiesen, die Füllung bei vertikaler Lage der Patrone vorzunehmen.

Selbst unter ungünstigen Bedingungen — horizontale Lage der Patrone, stark eingedickter Darminhalt — wurden für bakteriologische Untersuchungen noch ausreichende Inhaltsmengen gewonnen.

Bei über 200 Sondierungen zeigte sich, daß der Pylorus ein erhebliches Passagehindernis darstellte und nur in etwa 80% der Untersuchungen innerhalb 4 bis 5 Stunden überwunden wurde. Bei Rechtsseitenlagerung der Patienten betrug die Magenpassagezeit im Durchschnitt weniger als 2 Stunden. In rund 20% der Sondierungen lag nach der gleichen Zeit die Patrone schon im oberen Jejunum. Die Gesamtuntersuchungsdauer bis zum Erreichen des mittleren bis unteren Ileum schwankte zwischen 4 und 8 Stunden. Nach Füllen der Patrone und Deflatierung des Ballons gelang das Entfernen der Sonde im allgemeinen innerhalb weniger Minuten. Gelegentlich aufgetretene Darmspasmen waren teils durch Zuwarten, teils durch medikamentöse Spasmolyse zu beheben. Nennenswerte Zwischenfälle haben sich bei den Untersuchungen nicht ereignet.

Über das Ergebnis der bakteriologischen Untersuchungen des Dünndarminhaltes bei 155 Patienten wird an anderer Stelle berichtet.

Schrifttum: 1. Freeman jr., R. G. a. Miller jr., E. G.: J. bakt., 9 (1924), S. 301. — 2. Goldman, A.: J. infect. Dis., 34 (1924), S. 459. — 3. Martini, G. A., Phear, E. A., Ruebner, B. a. Sherlock, S.: Clin. Sci., 16 (1957), Nr. 1. — 4. Van der Reis: Erg. inn. Med.,27 (1925), S. 75.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. N. Henning, Drr. med. G. Zeitler u. J. Neugebauer, Med. Univ.-Klinik Erlangen, Krankenhausstr. 12.

DK 616.341 - 078

FRAGEKASTEN

Frage 155: Kann es bei einem 78j. Imker (sehr rüstig, mäßige Sklerose) nach einem Bienenstich plötzlich zu toxischen Erscheinungen kommen mit schlaffer Lähmung beider Beine, des linken Armes und Unfähigkeit der Rumpfbewegung, wiederholten Anfällen nach Art der Jackson-Epilepsie, die gelähmte linke Seite betreffend, oder ist es nur ein zufälliges Zusammentreffen mit zerebralen Durchblutungsstörungen? Nach drei Wochen waren die Reflexe wieder normal, Patient fühlt sich seither wohl und ist wieder beschwerdefrei. (Nach Euphyllin traten die epileptischen Anfälle noch stärker hervor, so daß Patient unter Luminal und Atosil gehalten wurde.)

Antwort: Organ-neurologische Symptome nach Bienen- und Wespenstichen sind gar nicht so selten. In der Regel pflegen sie aber erst aufzutreten, wenn der Betreffende von mehreren gestochen bzw. von einem Schwarm überfallen worden ist. Dabei kommt es zu Bewußtseinsstörungen, zu klonisch-tonischen Krämpfen und zu Paresen. Wir selbst hatten vor kurzem in unserer Klinik einen 34j. Sägemeister zu behandeln, der von 60—100 Wespen gestochen worden ist. Zunächst zeigte er keine wesentlichen Ausfälle, auch keine Hauterscheinungen. Erst am zweiten Tag kam es unter einer Bewußtseinsstörung zu einer durchgehenden rechtsseitigen Hemiparese, mit völliger Aphasie, die über 14 Tage anhielt und sich dann sehr langsam zurückbildete, und für die kein weiterer Grund gefunden werden konnte. Der Liquor zeigte nichts Besonderes. In dem vorliegenden Falle des 78j. Imkers muß man an einen ähnlichen Zusammenhang denken, obwohl es sich nur um einen Bienenstich gehandelt hat. Mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit liegt aber außerdem eine gewisse Zerebralsklerose vor, die das Zustandekommen der Zirkulationsstörungen im Anschluß an den Bienenstich begünstigte. Von *Haynal* und *Környey* sind entsprechende histopathologische Befunde erhoben worden (näheres bei *A. Pentschew* im Handbuch der speziellen Pathologie, Nervensystem, Bandteil B, S. 2371). Man nimmt an, daß das Bienengift, ähnlich wie das Schlangengift, eine hemmende Wirkung auf den Dehydrogenaseanteil des oxydativen Stoffwechsels ausübt, wodurch die nervösen Ausfälle zustande kommen. Im vorliegenden Falle muß man allerdings auch daran denken, daß eine allergische Reaktion im Anschluß an den Stich zu einem Blutdruckabfall führte, der bei diesem 78j. dann die zerebralen Zirkulationsstörungen in Gang brachte. Daß die Paresen anfangs schlaff waren, spricht nicht gegen die zentrale Genese.

Prof. Dr. phil. Dr. med. G. *Bodechtel*, II. Med. Univ.-Klinik, München 15, Ziemssenstr. 1

Frage 156: Eine private Krankenversicherung hat bei einer Patientin von mir, die vor zwei Jahren wegen eines Myoma uteri operiert worden war und seither deswegen nicht in Behandlung war und vollkommen gesund ist, bei der Aufnahme den Ausschluß für den Versicherungsfall „Frauenleiden" vorgenommen. Mir ist nun nicht bekannt, daß der Terminus Frauenleiden medizinisch wie versicherungstechnisch eine bestimmte Krankheit oder ein Syndrom bestimmt. Es ist wohl anzunehmen, daß der Versicherung dabei die Erkrankung der weiblichen Genitalorgane erfaßt erscheinen. In diesem bestimmten Fall habe ich die Versicherung darauf hingewiesen, daß die Pat., die 38 Jahre alt ist und wegen eines Myomes operiert worden war (Hysterektomie), sehr wohl in einigen Jahren beim Eintritt ins Klimakterium behandlungsbedürftige Beschwerden bekommen könnte, die absolut keinen Zusammenhang mit der damaligen Operation haben, aber als sog. „Frauenleiden" unter die Ausschlußklausel fallen. Weiter erhebt sich die Frage, sind dann auch Erkrankungen der weiblichen Brust Frauenleiden?

Antwort: Die private Krankenversicherung ist seit Jahren um die fortschreitende Ausweitung und Verbesserung des von ihr anzubietenden Versicherungsschutzes bemüht. Zunächst erschien es, je nach der Schwere des im Einzelfall einzugehenden Wagnisses, nur möglich, im Sinne eines „Entweder-Oder" den Versicherungsschutz voll zu übernehmen oder ihn im Ganzen abzulehnen. Später konnte an Hand inzwischen gewonnener statistischer Erfahrungen daran gedacht werden, auch bei einem infolge entsprechender Vorerkrankungen erhöhten Risiko die Übernahme des Versicherungsschutzes zu ermöglichen, allerdings unter Teilausschluß des besonderen, erhöhten Wagnisses. Diese Verbesserung erfolgte in der Absicht, so wenigstens hinsichtlich sonstiger zukünftiger Krankheitsmöglichkeiten einen möglichst ausreichenden und wirksamen Versicherungsschutz zu gewährleisten. Vor wenigen Jahren wurde der, retrospektiv als im Grundsatz geglückt zu bezeichnende Versuch unternommen, **Ausschlußklauseln vom Versicherungsschutz** für die Folgezustände wesentlicher Vorerkrankungen durch eine erhöhte Risikoprämie (Mehrbeitrag) zu ersetzen, um so die zu erwartenden Mehrkosten für erhöhte Leistungsanforderungen aufzufangen.

Die Ablösung von Ausschlußklauseln durch Risikozuschläge wird naturgemäß dort auf Schwierigkeiten und Grenzen stoßen müssen, wo der Eintritt des zukünftigen Versicherungsfalls nicht mehr ungewiß ist. Dieser Fall wird regelmäßig gegeben sein, wenn vorvertragliche Erkrankungen einen immer wieder in Erscheinung tretenden und regelmäßig erhöhte Versicherungsleistungen erfordernden Defekt hinterlassen haben und/oder wenn auf Grund der Vorgeschichte regelmäßig und mit hoher Wahrscheinlichkeit mit Neu- und Wiedererkrankungen ernsterer Art zu rechnen ist. Wegen der Höhe der in solchen Fällen erforderlichen Risikozuschläge kann praktisch auf Ausschlußklauseln nicht verzichtet werden.

Die zweifellos begrüßenswerte Tendenz des Versicherers, in der privaten Krankenversicherung gegen wagnisgerechte Prämie in weitestgehendem Umfang Versicherungsschutz zu gewähren, wird durch die Fassung ungeeigneter, da zu weitgehender und/oder begrifflich unklar gefaßter Ausschlußklauseln in ihr Gegenteil verkehrt. Im Sinne der Vertragswahrheit und Vertragsklarheit muß eine Ausschlußklausel klar und verständlich gefaßt, und im Interesse beider Vertragspartner ziel-

gerecht, dem erhöhten Wagnis entsprechend, abgegrenzt und abgrenzbar formuliert sein. Dies ist im vorliegenden Beispiel nicht der Fall. Der globale Ausschluß von „Frauenkrankheiten" schlechthin geht über das auf Grund der Vorerkrankung etwa erforderliche Maß einer Leistungseinschränkung hinaus, er ist begrifflich unklar abgegrenzt und gibt zu vermeidbaren Rechtsstreitigkeiten Anlaß. Damit wird letztlich dem Versicherungsgedanken entgegengewirkt und Abbruch getan. Zwar besteht in dem individualen, auf Grund freiwilligen Entschlusses zustande kommenden privaten Krankenversicherungsverhältnis keine Möglichkeit, den Versicherer in seinem Angebot zwingend zu einer klaren und von nichtgerechtfertigten Einschränkungen freien Formulierung des angebotenen Versicherungsschutzes zu veranlassen, auf der anderen Seite besteht aber auch keine Verpflichtung des Versicherungsnehmers, ein ihm ungenügend erscheinendes Vertragsangebot anzunehmen.

Prof. Dr. med. Dr. jur. *H. Göbbels*, Hamburg, Burchardstr. 20

Frage 157: Wie läßt sich das Schmerzphänomen der sogenannten Epikondylitis im Bereich der Ellbogengelenke erklären?

An welchem Substrat und wodurch entwickeln sich die Schmerzen? Kämen dabei die Insertionsstellen der Sehnen und Bänder am Knochen in Frage?

Gibt es histologische Forschungsergebnisse zu dieser Frage? Spielen die Mechanismen bei Muskelanspannung hier eine ursächliche Rolle?

Antwort: Als **Ursache der Epicondylitis humeri** wird von der Mehrzahl der Autoren eine Überanstrengung der Muskelursprünge am Epicondylus humeri angesehen. Bezeichnend ist ein mehr oder weniger intensiver Druckschmerz an der Vorderseite des Epicondylus lateralis humeri, der genauer in der Grube (fovea des Knochens) lokalisiert ist, aus der die Streckmuskeln des Unterarmes, die zur Hand ziehen, zum Teil ihren Ursprung haben. Die Schmerzlokalisation kann auch über dem Kapitulum des Radius im Radio-Humeral-Gelenk liegen; hier verläuft der Hautast des Nervus radialis. Der Schmerz wird besonders bei aktiver Dorsalflexion der Hand bei gestreckten Fingern und beim festen Zufassen mit der zur Faust geschlossenen Hand empfunden (Tennisellenbogen). Von *Thomsen* durchgeführte Probeexzisionen aus der Sehnenplatte des Musculus extensor digitorum longus ergaben zahlreiche Rundzelleninfiltrate in der Umgebung der Kapillaren als Anzeichen einer chronischen Entzündung, offenbar infolge relativer Überbeanspruchung der Streckmuskulatur, wie es bei Tennisspielern oder bei Näherinnen, Wäscherinnen eintreten kann. Hier würde die Schmerzursache also als Entzündungsschmerz zu deuten sein, wofür auch die Beteiligung des radialen Hautastes sprechen würde. Es ist aber auch die Annahme degenerativer Veränderungen infolge Überanstrengung in den Sehnenansätzen der Unterarmmuskeln berechtigt *(Schneider,* Innsbruck). Die Ursachen der Epikondylitis sind demnach offenbar verschiedenartig.

Neuerdings wird die Epikondylitis mit dem zervikal bedingten Schulter-Arm-Syndrom in Beziehung gebracht. Diese Auffassung hat aber nach meiner Überzeugung nur für die Fälle Berechtigung, bei denen eine generalisierte Schmerzausbreitung vorliegt, also im Zusammenhang mit einer Chondrosis der Halswirbelsäule eine Irritation im Gebiet der Nervenwurzeln besteht.

Prof. Dr. med. *K. Lindemann*, Orthopäd. Univ.-Klinik, Heidelberg-Schlierbach.

Die **physiologische Erklärung der Schmerzentstehung** ist nach den Ausführungen des Klinikers leicht verständlich. Nach den Arbeiten *Fleckensteins* entsteht Schmerz dann, wenn die Atmung des Gewebes vermindert ist. Dies tritt u. a. ein, wenn durch eine entzündliche Infiltration des Gewebes die Diffusionswege des Sauerstoffs erschwert sind. Mechanische Faktoren treten ursächlich hinzu, da chemisch reizbar gewordene Schmerzrezeptoren auch mechanisch leichter erregbar sind. Kapillarspasmen wären durchaus auch als Ursache des Schmerzes (über Verstärkung der Hypoxie) denkbar, doch treten solche Spasmen wahrscheinlich nicht primär, sondern erst als reflektorische Folge des Schmerzes auf, wodurch dann ein circulus vitiosus entsteht, da der Schmerz die Hypoxie, diese dann wieder den Schmerz verstärkt. Die von *Exner* angeführten Kapillarwucherungen deuten darauf hin, daß eine erhebliche Hypoxie (als Wachstumsreiz der Kapillaren) de facto vorliegt.

Prof. Dr. med. *H. Schaefer*, Heidelberg, Physiolog. Univ.-Institut, Akademiestr. 3

REFERATE

Kritische Sammelreferate

Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

von F. LICKINT

Leber

Bei der Fülle der gegenwärtig zur Verfügung stehenden Leberfunktionsprüfungen dürfte es sich von allein für die meisten Kliniken notwendig gemacht haben, sich für den Hausgebrauch auf eine bestimmte Anzahl von Testen zu beschränken. In diesem Zusammenhange mag es zunächst interessieren, daß auch an der Med. Klinik des Stadtkrankenhauses Kassel (Prof. Dr. Kalk) ein sog. **„einfaches Leberfunktions-Spektrum"** eingeführt worden ist, das sich nach E. Wildhirt folgendermaßen zusammensetzt:

1. Prüfung des Gallenfarbstoffwechsels:
   a) im Urin: Urobilinogen-Probe nach *Ehrlich*, Methylenblau-Probe nach *Kalk-Wildhirt;*
   b) im Serum: Blutsenkung mit Beurteilung der Serumfarbe.
2. Prüfung der Eiweißlabilität: Cadmium-Probe nach *Wuhrmann*, Formol-Gel-Reaktion, *Mallen*sche Probe.
3. Prüfung der Ausscheidungsfunktion: Bromsulphaleinprobe im Blut, Bromsulphaleinausscheidung durch die Galle.
4. Prüfung des Kohlenhydratstoffwechsels: Galaktoseprobe.
5. Prüfung des Wasserstoffwechsels: 6-Std.-Wasserversuch nach *Kauffmann-Wollheim*.

Wie schon von Wildhirt dabei unterstrichen wird, erweist es sich selbstverständlich nicht in jedem einzelnen Falle als nötig, sämtliche Proben durchzuführen, sondern sich jeweils mit nach dem vermuteten Krankheitsbilde zu richten. In diesem Zusammenhang darf ich auch eine Veröffentlichung von G. Siegmund aus der I. Medizinischen Abteilung im Krankenhaus der Stadt Wien-Lainz verweisen, in der auf folgende Kombinationen in der Differential-Diagnose des Ikterus hingedeutet wird:

Bei Verdacht auf Hepatitis: Thymoltrübungstest, Bilirubin im Serum, perorale Galaktoseprobe, Gesamtcholesterin mit Esterquote und die Elektrophorese.

Bei Verdacht auf mechanischen Verschluß der Gallenwege: Thymoltrübungstest, Bilirubin im Serum, Gesamtcholesterin, perorale Galaktose, alkalische Phosphatase.

Bei Verdacht auf Zirrhose: Takata-Reaktion, Elektrophorese, Thymoltrübungstest und Zinksulfattest.

Auffallend erscheint hierbei, daß in beiden Kliniken offenbar der Takata-Reaktion entweder gar keine oder doch nur eine geringe Bedeutung zugemessen wird, während wir in unserer Klinik glauben, diesem Test in der Modifikation von *Mancke-Sommer* doch noch eine größere Bedeutung zuzugestehen zu müssen. Soviel nur zu dieser ersten Frage.

Im folgenden seien als Ergänzung noch einige andere Teste kurz besprochen. Zunächst hat G. Odenwald auf den **Vitamin-K-Test** als Leberfunktionsprobe hingewiesen, der von der Tatsache ausgeht, daß nur eine gesunde Leber bei Anwesenheit von Vitamin K in der Lage ist, Prothrombin zu bilden und daß bei Verschlußikterus wie bei Leberparenchymschäden der Prothrombinspiegel des Blutes erniedrigt ist. Der Test wird in der Weise ausgeführt, daß an 3 Tagen morgens in 24stündigem Abstand der Quickwert bestimmt wird. Sofort nach der Blutentnahme hierfür gibt man am 1. Tag i.v. 1 mg Synka-Vit (1/10 Ampulle), am zweiten Tag i.v. oder i.m. 20 mg Konakion (2 Ampullen). Liegt der Quickwert am ersten Morgen über 70%, besteht keine Leberaffektion, weitere Proben erübrigen sich. Steigt ein tieferer Quickwert auf die Synka-Vit-Injektion bis zum zweiten Tag auf 70% und höher, ist die Diagnose Verschlußikterus geklärt. Fehlt dieser Anstieg oder ist er gering, und finden sich am dritten Tag nach Konakion normale Werte, weisen diese auf weniger tiefgreifenden Leberschaden hin. Ausbleiben eines Anstieges des Quickwertes nach Vitamin K_1 ist ein Zeichen eines schweren Leberzellschadens. Der Wert dieses gegenüber der von Koller ursprünglich angegebenen Technik verfeinerten Tests liegt in der Ausnützung des Unterschiedes zwischen dem synthetischen, wasserlöslichen Präparat und dem wirksameren, fettlöslichen natürlichen Vitamin K_1. Bei diesem Vorgehen ist der Test in 48 Stunden durchzuführen, wobei auf Erfahrungen an 50 Fällen hingewiesen werden kann.

Über die **Bestimmung der Cholinesterase** und ihre Bedeutung für die Diff.-Diagnose und Prognose der Leberkrankheiten ist von Wetstone u. Mitarb. ausführlich berichtet worden. Was zunächst die Hepatitis anlangt, so war die Cholinesterase mit Beginn dieser Erkrankung konstant erniedrigt und normalisierte sich erst wieder im Verlaufe der Besserung. Bei eingetretener Normalisierung kann die ambulante Weiterbehandlung verantwortet werden. Bei kompensierter Leberzirrhose lagen die Cholinesterase-Werte bei 27 beobachteten Fällen stets niedrig oder doch im unteren Bereiche der Norm, wobei die Normalwerte unter Zugrundelegung der Analysen bei 115 gesunden Menschen zwischen 150 und 305 lagen mit einem Mittelwert von 212. Bei der dekompensierten Zirrhose deuten niedrige Werte in der Regel auf eine schlechte Prognose. Lag so z. B. der Cholinesterase-Wert unter 150 E, das Serum-Albumin unter 4%, so trat in den meisten Fällen der Exitus ein, wenn die Cholesterinester unter 65% liegen. Bei 32 Fällen mit Verschlußikterus fand sich ein deutlicher Unterschied in der Höhe des Cholinesterase-Spiegels, je nachdem, ob es sich um einen Steinverschluß oder um einen malignen Verschluß handelte. Beim benignen Verschluß lagen die Werte jedenfalls deutlich höher (mit einem Mittel von 176) als beim malignen (mit einem Mittelwert von 98). Der Wert der Cholinesterase-Bestimmung als Ganzes gesehen, dürfte für die Differential-Diagnose jedoch nur ein recht bedingter sein.

Mit den Veränderungen und der Bewertung der **Aminoazidurie** bei akuten und chronischen Lebererkrankungen hat sich G. Brüschke von der I. Medizinischen Klinik der Charité näher befaßt, wobei sich die Aminoazidurie als ein recht empfindlicher Indikator der Leberfunktion erwies. Zu berücksichtigen ist dabei allerdings, daß die papierchromatographische Auftrennung eines Aminosäuregemisches, wie ihn der Harn darstellt, nicht die Erfassung aller Komponenten ermöglicht, sondern daß eine Anzahl mengenmäßig unterhalb der Ninhydrinnachweisschwelle liegender Aminosäuren dem Nachweis entgehen. Verglichen wurden die Aminosäureausscheidungen im Urin bei Gesunden, bei der Virushepatitis und bei Leberzirrhosen. Sowohl bei den akut- wie auch chronisch-entzündlichen Erkrankungen der Leber waren die Veränderungen qualitativ gleichsinnig, während quantitativ Unterschiede im Sinne einer stärker erhöhten Aminosäurenausscheidung bei den akuten im Verhältnis zu den chronischen Prozessen bestanden. In beiden Fällen trat die Vermehrung von Zystin und Methionin besonders hervor, während in nicht so ausgeprägtem Maße Lysin, Phenylalanin, Threonin, Tyrosin und Tryptophan vermehrt ausgeschieden wurden. Wesentlich erscheint, daß bei den einzelnen Lebererkrankungen vor allem die Korrelation der einzelnen Aminosäuren gestört ist, so daß die therapeutische Zufuhr einzelner Aminosäuren, wie vor allem von Methionin und Zystin, kaum sinnvoll zu sein scheint, da die Leberzelle zur Utilisierung nicht in der Lage ist.

Mehrfach sind in der letzten Zeit Veröffentlichungen erschienen, die sich mit der Bestimmung des **Blutammoniakgehaltes** bei Lebererkrankungen befaßt. Erwähnen darf ich nur die Arbeiten von Varay und Masson, von Rissel, Stefenelli und Wewalka, sowie von Zöllner und Birk. Letztere beschreiben sehr ausführlich die einfache Modifikation der Ammoniakbestimmung nach *Borsook* und *Dubnoff*, die für die Anwendung im Blute besonders brauchbar ist. Untersuchungen mit dieser Methode ergaben bei Gesunden im Mittel einen Ammoniakgehalt des Blutes (5 Min. nach der Blutentnahme) von 52 Gamma-Prozent und bei Patienten ohne Leberkrankheiten von 54 Gamma-Prozent. Im Gegensatz hierzu zeigten sich bei Leberkranken deutlich erhöhte Ammoniakwerte zwischen 75 und 164 Gamma-Prozent. Wesentlich erwies sich die Notwendigkeit, die Ammoniakbestimmung spätestens 5 Minuten nach der Entnahme durchzuführen, da sich bei längerem Zuwarten die Werte ganz erheblich erhöhen können. Vermutlich beruhen die hohen Werte, die andere Autoren erhalten haben, auf einer Nichtbeachtung dieser Tatsache.

Ergänzend hierzu sei noch auf die Ergebnisse der Untersuchungen von Rissel und Mitarb. verwiesen, die folgendes zeigten:

Während bei den Fällen von Hepatitis nur eine geringgradige Erhöhung der Werte festzustellen war, wurden bei Zirrhosen sehr hohe Werte nachgewiesen. Die allerhöchsten Werte zeigten solche Patienten, die sich bereits im präkomatösen oder komatösen Zustand befanden.

Über eine statistische Auswertung der Brauchbarkeit der **Harnausscheidung von J^{131}-markiertem Jodipamid** als Leberfunktionstest berichten Kühne, Körtge und Billion. Es konnte dabei die Brauchbarkeit dieser Probe an einer Gruppe von 28 Fällen an Leberschäden verschiedener Schweregrade gezeigt werden. Die dabei verwandte Markierungstechnik erschien ungefährlich, weil keine Abspaltung von Jod aus den markierten Jodipamid durch Schilddrüsenmessungen erkennbar war. Über Einzelheiten muß allerdings das Original Auskunft geben.

Über **Schwankungen von Fermentaktivitäten in der Leber** bei experimentellen Einflüssen und bei Infektionskrankheiten haben Hauss und Mitarb. eingehender berichtet. Es erwies sich bei den durchgeführten Untersuchungen, daß zunächst nach Herzinfarkten z. B. neben der Transaminase auch die Aldolase und Milchsäuredehydrogenase eine Erhöhung ihrer Aktivität im Serum zeigen. Die Ansicht, daß diese Fermente aus dem zerstörten Herzmuskel in das Serum strömen und dort den Fermentaktivitätsspiegel erhöhen, ist zwar nicht von vornherein abzulehnen, doch ist es auffallend, daß andere Fermente, wie die Cholinesterase und die Tributyrinase, im Gegensatz hierzu eine Erniedrigung ihrer Aktivität beim gleichen Krankheitsgeschehen erkennen lassen. Zumindest läßt sich sagen, daß solche Fermentaktivitätsschwankungen keineswegs pathognomisch für den Herzinfarkt sind, da sie auch bei anderen Krankheitsbildern, insbesondere bei Infektion, vorkommen können. Ergänzend hierzu konnte noch bei experimentellen Untersuchungen an 265 Ratten und 31 Meerschweinchen nachgewiesen werden, daß nach der Injektion von Typhus-Vakzine, von Diphtherie-Toxin, nach Pasteurellen- und Tuberkulose-Infektionen, wie aber auch nach einer durch Quarzstaub hervorgerufenen Peritonitis die Lebern dieser Tiere einen gegenüber den Lebern von Normaltieren veränderten Fermentgehalt hatten. Es zeigte sich jedenfalls, daß auch die Leber im Rahmen dieser Fermentschwankungen offenbar eine erhebliche Bedeutung besitzen.

Mit den **Fermenteigenschaften roter Blutzellen** bei Lebererkrankungen haben sich in weiteren Untersuchungen H. E. Bock und Mitarb. ebenfalls sehr eingehend befaßt. Es fand sich hierbei, daß in Fällen akuter Hepatitis und bei Verschluß-Ikterus das Erythrozyten-Einzelvolumen und der Erythrozyten-Durchmesser im Mittel vergrößert sind, während von den zahlreichen untersuchten Enzymen lediglich der Hämiglobinreduktasesystem- und der Milchsäuredehydrogenase-Gehalt erhöht sind. Im Gegensatz hierzu findet sich eine signifikante Erhöhung des Gehaltes und der Konzentration aller untersuchten Enzyme bei der Leberzirrhose, und zwar der Enzyme Diphosphofructosealdolase, Trioseisomerase, Phosphoglyceraldehydrogenase, Milchsäuredehydrogenase, Pyruvatkinase, 3-Phosphoglycerat-1-Kinase, Glucose-6-Phosphatdehydrogenase, Enolase und der obengenannten Hämiglobin-reduzierenden Fermentsysteme. Im Coma hepaticum kommt es zu einer weiteren Erhöhung des untersuchten Enzymgehaltes, aber ohne Zunahme der Konzentration der Fermente infolge zusätzlicher Quellung der Erythrozyten. Aus allen diesen Untersuchungen wird geschlossen, daß die Fermentveränderungen in den Erythrozyten von Leberzirrhotikern durch einen Angriff an der Erythrozytopoese im Knochenmark zustande kommen und nicht durch periphere Einflüsse zu erklären sind.

Mit der Möglichkeit, eine **chromatographische Trennung der Gallenpigmente im Serum** zur Verbessung der Diff.-Diagnostik des Ikterus durchzuführen, hat sich Baikie befaßt. Mit dieser Methode soll es gelingen, das eigentliche Bilirubin von den sog. Pigmenten I und II (Mono- bzw. Di-Glucuronid) von einander zu trennen. Hierbei erwies es sich, daß bei akuter Hepatitis, chronischer Hepatitis bzw. Zirrhose, Metastasen-Lebern und extrahepatischen Gallenwegsverschlüssen keine ins Gewicht fallenden Unterschiede in der prozentualen Verteilung der drei Substanzen besteht, während bei zwei

Fällen eines unkomplizierten hämolytischen Ikterus nur das eigentliche Bilirubin nachweisbar war.

Klinische Untersuchungen über die **Porphyrinurie bei Lebererkrankungen** hat Kehl aus der Klinik von *Bock* in Marburg durchgeführt. Hierbei erwies sich die Urin-Koproporphyrin-Ausscheidung als empfindlicher Indikator für den funktionellen Zustand des Leberparenchyms, wobei allerdings dieser Ausscheidung eine differentialdiagnostische Bedeutung zur Frage Verschluß-Ikterus oder infektiöser Ikterus nicht zukommt. Jedoch kann nach Abklingen der klinischen Erscheinungen sowohl bei infektiösem wie auch toxisch bedingtem Ikterus eine ständig erhöhte Ausscheidung Hinweis auf einen Restschaden der Leber sein. Eine Zuordnung der quantitativen Urin-Koproporphyrin-Ausscheidung zum Grad der Leberparenchymveränderungen (Nadelbiopsie, Laparoskopie und Punktion) war nur in weiten Grenzen möglich: Erhöhte Ausscheidungswerte fanden sich vorwiegend bei ausgeprägtem pathologisch-histologischem Befund, sowie klinisch ausgeprägter Hepatitis, insbesondere auch bei subchronischen Formen mit Übergang zur Zirrhose. Im Verlaufe der klinischen Heilung sahen sie erhöhte Urin-Koproporphyrin-Werte auf Normalwerte zurückgehen. Beginnende und langsam fortschreitende, kompensierte Zirrhosen zeigten nicht selten Tagesausscheidungswerte innerhalb der Norm, d. h. unter 80 Gamma, so daß bei solchen Fällen diese Bestimmung als Funktionsprobe versagt. Ständig hohe Ausscheidungswerte zeigten sich dagegen bei dekompensierter Zirrhose. Sie konnten als prognostisch ungünstiges Zeichen verwertet werden. Zwei Patienten mit Fettlebern dagegen hatten nur normale bzw. hochnormale Ausscheidungswerte, was dem bisherigen Bild der durch Symptomenarmut und Mangel an eindeutigen und charakteristischen Leberfunktionsprüfungen gekennzeichneten Krankheitsform entspricht.

Auf eine Anfrage nach etwaigen **Zusammenhängen zwischen Störungen der Gerinnungsfaktoren und der Leberfunktion** gibt F. Koller aus Zürich folgende Antwort: Bei einer diffusen Leberzellschädigung, wie etwa bei der Hepatitis epidemica, fallen zuerst die Gerinnungsfaktoren II (Prothrombin), VII, IX und X (Stuart-Faktor) ab. Diese Faktoren können alle durch Vitamin K beeinflußt werden. Für die Beurteilung des Grades einer Leberzellschädigung ist vor allem die Reaktion dieser einzelnen Faktoren nach der Gabe von einer Ampulle des natürlichen Vitamin-K_1-Konakion (= 10 mg i.v.) von Wert. Kann nämlich die Aktivität von Prothrombin und Faktor VII z. B. 24 Stunden nach Verabreichung von Konakion nicht über 20 bis 30% gesteigert werden, so liegt eine sehr schwere Leberparenchymschädigung vor, und der Übergang in eine akute gelbe Leberatrophie ist möglich. Überdies wird außer der schon erwähnten Gruppe von Gerinnungsfaktoren bei schwerer Leberzellschädigung auch der Faktor V gesenkt, wobei ein Abfall unter 30 bis 40% ein prognostisch ungünstiges Zeichen ist. Schließlich wird noch vermerkt, daß der Faktor I (das Fibrinogen) nur bei sehr schweren Leberzellaffektionen wesentlich vermindert wird.

Über **Beziehungen zwischen Blutzuckergehalt und Magensekretion bei Hepatitis epidemica** berichten Teichmann und Hofmann. Aus dieser Arbeit sei nur angeführt, daß fraktionierte Ausheberungen unter Belastung mit Glukose und Insulin vorgenommen wurden, und daß das Ergebnis dieser Untersuchungen zu der Überzeugung führte, daß die Rolle der Leber in dem sehr komplexen Mechanismus der Regulation der Magensäurebildung lediglich als sekundär einzuschätzen sei. Die bisherige Literatur wird bei diesen Überlegungen weitgehend mit zugrundegelegt.

Mit der **Beurteilung des Ausheilens von chronischen Leberparenchymveränderungen,** insbesondere unter Leberhydrolysattherapie, haben sich Crecelius, Franck und Weise unter Zugrundelegung von 116 Fällen eingehend befaßt. Zunächst konnte festgestellt werden, daß das Entstehen einer subchronisch-chronischen Hepatitis weitgehend unabhängig ist von der Schwere des anfänglich akuten Krankheitsbildes. Im Krankengut von Crecelius ging jeder achte Fall von frischer Hepatitis epidemica in ein subchronisch-chronisches Stadium über, wobei es sich vorwiegend um Männer handelte. Umgekehrt wurde in etwa 75% aller chronischen Hepatitiden eine Hepatitis-Anamnese nachgewiesen. Als Kriterium für eine subchronisch-chronische Hepatitis wurden folgende Erscheinungen angegeben, die sich über ein viertel Jahr hinaus nachweisen ließen: Pathologische Serumlabilitätsproben, Erhöhung der Gammaglobulin-Prozentwerte, Lebervergrößerung und Druckschmerzhaftigkeit der Leber, Milzvergrößerung, vermehrte Urobilinogen-Ausscheidung nach Belastung und das Ergebnis einer gezielten Leberpunktion. Die Behandlung wurde mit dem Leberhydrolysat Lysopar durchgeführt, und zwar in folgender Dosierung: Nach langsamem Einschleichen wurden in der Regel über zwei bis drei Wochen täglich 5 ccm Lysopar i.m. injiziert bei gleichzeitiger oraler Zufuhr von Traubenzucker. Dann ambulante Weiterbehandlung unter Beibehaltung der Lysoparmedikation, bei der drei Wochen lang dreimal wöchentlich 5 ccm, dann drei Wochen lang zweimal wöchentlich 5 ccm, und schließlich je nach Lage des Falles mehrere Wochen einmal wöchentlich die gleiche Menge gegeben wird, selbstverständlich unter ausgiebiger körperlicher Ruhigstellung und Diät. Das Ergebnis dieser 17 bis 24 Wochen dauernden Behandlung war, daß von 43 Fällen subchronischer und chronischer Hepatitis, von denen 38 das Lysopar bekamen, 23 als gebessert und 15 als nicht gebessert anzusehen waren. Auf Grund dieses Ergebnisses und des derzeitigen Standes der Therapie halten die Autoren diese Behandlung für das Mittel der Wahl.

Über die **anikterische Hepatopathie** berichtet M. Bärschneider, wobei er von dem Satze ausgeht: „Wer Leberleiden am Ikterus mißt, ist verlassen." Als Ergebnis seiner Erfahrungen kommt er zu folgenden Leitsätzen: 1. Unter den Leberleiden ist die anikterische und subikterisch intermittierende Art wahrscheinlich häufiger als die ikterische. 2. Denken wir an sie bei den mannigfachen unklaren Oberbauchbeschwerden! Lassen wir uns nicht durch negativen Ausfall von Labortesten täuschen! Aufschlußreicher sind bei den oft jahrelang dahinschwelenden Prozessen die sorgfältige Erkundung der Vorgeschichte und Untersuchung am Krankenbett. 3. Fragen wir bei Oberbauchbeschwerden immer nach rekurrierendem Skleralsubikterus! 4. Die Magendiagnose wird oft fälschlich gestellt. Alle Magenbeschwerden, die jahrelang rezidivieren oder sich verstärken, sind darauf verdächtig, daß eine chronische Hepatopathie vorliegt oder sich entwickelt. 5. Auf Kosten der Leber wird zu häufig an die Gallenblase gedacht. 6. Begnügen wir uns nicht mit der billigen Vorstellung „postoperative Verwachsungsbeschwerden"! 7. Hinter körperlicher und seelischer Erschöpfung, Dysbakterie, vegetativer Dystonie, Stenokardie, Depression usw. kann sich eine latente Hepatopathie verbergen. 8. Lassen wir die Patienten nach abgeklungenem Ikterus nicht eher aus dem Auge, als bis sie wirklich geheilt sind, und erinnern wir uns auch nach Jahren, selbst wenn keine eindeutigen Brückensymptome bestanden, daran, daß ein Rezidiv aufgetreten sein kann.

Mit den verschiedenen **Ursachen einer Hepatitis bei Neugeborenen** hat sich D. Alagille befaßt. Zunächst ist mit dem Vorkommen der einfachen Virus-Hepatitis zu rechnen, die entweder durch das Virus A, dem Erreger der epidemischen Hepatitis, oder durch das Virus B, dem Erreger der Serum-Hepatitis, hervorgerufen sein kann. Beim Neugeborenen beginnt diese Erkrankung in der Regel mit Anorexie, Erbrechen oder Durchfällen sowie mit Fieber, Gewichtsabfall und Wasserverlust. Im allgemeinen ist sie in diesem Alter gefährlicher als beim Erwachsenen und kann leicht zum Tode führen bzw. zum Bilde eines intrahepatischen Gallengangsverschlusses mit Zirrhose. Oft kann die Zirrhose erst nach Jahren erkannt werden. Zur zweiten Gruppe rechnen die Hepatitiden durch Virusarten, die nicht habituell ikterogen wirken, wie z. B. die sog. Zytomegalie und der Herpes. Schließlich gibt es als Drittes noch Hepatitiden nichtviragener Natur, wie die konnatale Lues, die angeborene Tuberkulose, vom Nabel ausgehende Sepsiserkrankungen und endlich die Toxoplasmose. Was die Behandlung aller solcher Fälle anlangt, so ist vor allem für eine Auffüllung des Wasserverlustes durch Plasmainfusionen zu sorgen. Antibiotische Präparate sind nur bei Infektionen erfolgversprechend, das Cortison kann als galletreibendes Mittel und zirrhoseverhinderndes Hormon Verwendung finden.

Über das Vorkommen von **Rückfällen und Rezidiven der Hepatitis epidemica bei Kindern** berichtet V. Kredba aus der Infektionsklinik der Hygienischen Fakultät in Prag. Insgesamt wurden dort innerhalb acht Jahren 11 550 Kinder mit einer Hepatitis behandelt, bei denen in 129 Fällen (= 1,14%) eine Wiederholung der Erkrankung beobachtet wurde, und zwar 83mal ein Rückfall und 46mal ein Rezidiv. Rückfälle entstehen spätestens bis zum vierten Monat nach der Ersterkrankung (meist im zweiten Monat), Rezidive wurden in der Zeit von 13 Monaten bis zu sieben Jahren nach der Ersterkrankung beobachtet. Hierbei zeigte sich, daß der Verlauf des Rückfalls bei Kindern immer schwerer ist als die Ersterkrankung, insbesondere ist die Gelbsucht ausgeprägter und der Krankenhausaufenthalt ist länger als bei der mittelschweren Form der ursprünglichen Erkrankung. Dagegen ist der Verlauf der Hepatitis beim Rezidiv leichter und entspricht etwa der Ersterkrankung. Die Ursachen einer Krankheitswiederholung sind zumindest nicht einheitlich. Zunächst kann man annehmen, daß der Rückfall durch eine zu frühzeitige körperliche Belastung, durch Vernachlässigung der Diätvorschriften oder durch Sekundärinfektion, besonders von seiten des Respirationsapparates hervorgerufen wird. Außerdem aber können auch Medikamente einen Rückfall auslösen, wobei auf eine Beobachtung von Havens verwiesen wird, der einen dreifachen Rückfall bei einem 18j. Manne sah, der jedesmal durch das Narkotikum Diazetylmorphin ausgelöst wurde.

Kredba selbst konnte die eben angeführten Ursachen nur bei 34 Kranken wahrscheinlich machen, während bei 49 Kindern keinerlei erkennbare Ursache nachzuweisen war.

Eine interessante Studie zur Frage der **Hepatitis als Berufskrankheit** bei 1930 Ärzten haben in Österreich Frieberger und Mitarb. veröffentlicht. Diese Arbeit beruht auf einer Rundfrage an praktische Ärzte und Fachärzte von Wien, Niederösterreich und dem Burgenland sowie zum Vergleich bei 1289 Rechtsanwälten von Wien und Niederösterreich. Gefragt wurde dabei nach dem Überstehen einer Gelbsucht, die nicht Folge eines Gallenleidens war. Das Ergebnis war recht überraschend: Nach dem 18. Lebensjahr traten bei Ärzten in 29,7 %, bei den Rechtsanwälten aber immerhin auch in 22,9% Hepatitiserkrankungen auf. Während der Berufsausübung allerdings standen 16,8% Erkrankungen bei den Ärzten nur 8% bei den Rechtsanwälten gegenüber. Fachärzte, die derzeit noch im Krankenhaus tätig waren, erkrankten zu 23,8% gegenüber den praktischen Ärzten, die nur zu 15,7% dieses Leiden erlitten. Die Verfasser ziehen jedenfalls aus diesen Feststellungen den Schluß, daß Ärzte doch ein deutlich erhöhtes Berufsrisiko bei Hepatitis-Erkrankungen haben, und daß insbesondere im Rahmen der Kliniktätigkeit eine erhöhte Gefährdung erfolgt.

Zur Frage der **Prophylaxe der Hepatitis epidemica** hat der inzwischen leider verstorbene Kollege Keller vom Bezirks-Krankenhaus St. Georg, Leipzig, folgende Empfehlungen auf Grund seiner außerordentlich großen Erfahrungen gegeben: In den Krankenhäusern empfehle es sich, jeden Ikteruskranken bis zur restlosen Klärung der Diagnose als infektiös anzusehen. Stuhl und Urin von gesicherten Fällen sollen auf die Dauer von drei bis sechs Wochen desinfiziert werden, ehe sie der allgemeinen Kanalisation zugeführt werden dürfen. Das Pflegepersonal ist zu strengster Einhaltung der Schutzmaßnahmen, der Händedesinfektion, Tragen von Schutzkleidung usw. anzuhalten. Für die Krankenzimmer- und auch für die Wohnungsdesinfektion sind die gleichen Anordnungen wie bei der Bekämpfung der TPE*)-Erkrankungen anzuwenden. Das gleiche gilt für den Umgang mit Untersuchungsmaterial und Wäsche. Die Vorschriften über die Desinfektion des ärztlichen Instrumentariums sind streng einzuhalten und zu überwachen. Dies gilt auch für die Sicherheitsmaßnahmen im Blutspendewesen. In der Umgebung von Ikteruskranken sind blutige Eingriffe und das Hantieren mit Blut, Galle, Stuhl und Urin nur unter Anwendung von Schutzhandschuhen und Schutzkleidung durchzuführen. Das Pipettieren von Untersuchungsgut darf nur mit einer mechanischen Saugvorrichtung geschehen. Alle Schnepper zur Blutabnahme sind grundsätzlich durch Lanzetten zu ersetzen. In Epidemiezeiten ist die Schul- oder Klassenschließung auf die Dauer von vier Wochen anzuordnen, wenn mehr als 10% einer Klasse oder Schule erkrankt sind. Das gleiche gilt für Tagesstätten, Kindergärten, Heime und Ferienlager. Bei Anstieg der Erkrankungen sind diese Plätze außerdem unter Quarantäne zu setzen.

Gallenwege

Mit der **Vorbereitung des Magen-Darm-Traktes zur Röntgen-Untersuchung der Gallenblase** hat sich W. Lieder befaßt. Es hat sich gezeigt, daß die bisherigen Reinigungseinläufe bis auf wenige Ausnahmen anzustreben sind. Eine gute Darmentleerung und teilweise auch Darmgasbeseitigung leistete das Kontaktlaxativum MED-Laxan, nach dem zwei Tage keine blähenden Nahrungsmittel, leicht verdauliche Kost und wenig Flüssigkeit verabreicht worden waren. Von den MED-Laxan-Tabletten wurden am ersten Tag abends 19 Uhr zwei Stück, am zweiten Tag abends 19 Uhr drei Stück verabreicht, ohne gleichzeitigen Reinigungseinlauf. Dann erfolgt der übliche Medikamententest auf Jodempfindlichkeit. Liegt bis zum nächsten Tag früh keine oder nur ungenügende Stuhlentleerung vor, so erhält der Pat. ein MED-Laxan-Suppositorium. Sollte trotzdem keine Stuhlentleerung zu erzielen sein, dann erfolgt ein sog. „Luftgucken" in Form einer kurzen Röntgenbetrachtung des Abdomens nach Luft- und Darminhalt. Besteht eine mangelnde Gasentleerung, so ist die Wiederholung der Vorbereitung, evtl. mit Reinigungseinlauf oder Darmbad, durchzuführen. Danach erfolgt eine Wärmeapplikation mit Lichtbogen auf den Leib für eine halbe Stunde ab 7 Uhr morgens, bis schließlich 8 Uhr die Verabfolgung des entsprechenden Kontrastmittels und sofortige Anfertigung der Röntgen-Aufnahmen ohne vorherige Röntgen-Kontrolle des Abdomens erfolgen kann. Von 150 so durchgeführten Untersuchungen zeigten 88% eine ausreichende Darstellung, während bei früheren durchgeführten Cholezystographien nur in 64 bzw. 76% befriedigende Aufnahmen durchgeführt werden konnten.

Über eine einfache **Methode zur Prüfung der Durchgängigkeit des Ductus choledochus** berichteten Volkheimer und Brüschke. Sie überprüften die sog. Bromsulphthalein-Erscheinungszeit im Duodenum nach intravenöser Injektion des Bromsulphthaleins nach den Angaben von Caroli und Tanasoglu (Arch. Mal. Appar. dig. 41 [1952], S. 623). Die Methodik ist dabei folgende: Die Duodenalsonde wird in typischer Weise eingeführt. Dann Kontraktionsreiz mit 20 ccm Olivenöl, der bei Cholezystektomierten entfällt. Bei positivem Reflex wird gewartet, bis eine helle Lebergalle fließt und danach durch die Sonde Magnesiumsulfat (20 ccm 30%iger Lösung) und gleichzeitig intravenös Bromsulphthalein in einer Menge von 1 ccm des Präparates „Bromthalein Merck" je 10 kg Körpergewicht gegeben. Die daraufhin fließende Galle wird in eine Reihe von Reagenzgläsern laufen gelassen, von denen jedes 2 ccm $^1/_{10}$ n Natronlauge enthält. Nach jeweils vier Minuten wird die Sonde in das nächstfolgende Röhrchen geleitet, so daß das erste Auftreten einer Violettfärbung sehr gut beobachtet werden kann. Schon geringste Mengen Bromsulphthalein zeigen in diesem alkalischen Milieu eine deutlich sichtbare Violettfärbung, die auch dann noch deutlich erkennbar wird, wenn die ausgeschiedene Galle sehr dunkel ist. Das Ergebnis so durchgeführter Untersuchungen war eine deutliche Verlängerung der Bromsulphthalein-Erscheinungszeit bei Choledochuspassagehindernissen infolge von Steinen oder narbigen Stenosen, während graduell verschiedene Leberparenchymschädigungen in den meisten Fällen normale Werte aufwiesen. Eine Ausnahme bilden lediglich Hepatitiden innerhalb der ersten zwölf Tage, bei denen eine Verlängerung der Erscheinungszeit immerhin in einem Teil der Fälle beobachtet werden konnte. Jedenfalls sollte man aus einer Verlängerung der Bromsulphthalein-Erscheinungszeit über 24 Minuten hinaus nicht ohne strenge Kritik ohne weiteres auf eine organische Stenose des Choledochus schließen.

Mit der Frage der **Proteine der Galle bei Cholelithiasis** haben sich Dietrich und Stumpf eingehender befaßt. Sie untersuchten dabei durch Operation in 37 Cholelithiasisfällen gewonnene reine Blasengalle und in 11 Fällen durch eine äußere Gallengangsfistel abfließende reine Lebergalle. Nach Einengung der Gallenflüssigkeit durch Dialyse gegen Kollidon bei + 2 Grad Celsius und anschließender Dialyse gegen *Michaelis*-Puffer wurde die papierelektrophoretische Auftrennung der Gallenproteine durchgeführt. Hierbei fanden sich in den Gallenproben 5 Eiweißfraktionen, die in ihrer Wanderungsgeschwindigkeit und den errechneten Relativprozenten mit den Serum-Eiweißwerten weitgehend übereinstimmten. Als praktisches Ergebnis zeigte sich, daß die Annahme einer physiologischen Permeabilität am Hepaton der Leber für Serumeiweißkörper berechtigt ist. Dafür sprechen auch die prozentual gleichbleibenden Eiweißfraktionen von Blasen- und Lebergalle. Die quantitative Abweichung von dieser physiologischen Eiweißausscheidung in die Galle und ihre Bedeutung bei der Steingenese bedarf allerdings noch weiterer Klärung.

Interessante Untersuchungen über **psychische Faktoren bei Cholezystopathien** hat H. Schmidt, Berlin, durchgeführt. Er überprüfte hierbei 50 an manifester Cholezystopathie erkrankte Frauen, die das 60. Lebensjahr noch nicht überschritten hatten. Graphologisch fiel zunächst sofort ein hoher Grad von Reizbarkeit und Empfindlichkeit, also „Störbarkeit" auf. Mittels der farbpsychologischen Untersuchungsmethode *Lüschers*, dem sog. *Lüscher*-Test, konnte folgender psychischer Befund erhoben werden: Diese Kranken sind selbstbezogen, passiv und nach innen gerichtet. In ihrer ständig mitschwingenden Grundstimmung überwogen vorsichtiges Vorgehen und ein Mißtrauen gegenüber der eigenen Durchsetzungskraft. Im Bereiche des bewußteren Verhaltens, des Strebens, überwiegt dagegen eine labile, deutlich depressiv gefärbte Hingabesehnsucht und Geborgenheitssuche. Die Kranken wollen sich festhalten, anklammern, um nicht mehr nach anderen als Wertträger geeigneten Objekten in der Welt suchen zu müssen, was erfahrungsgemäß mit Angst und Risiken verbunden wäre. Einerseits erstreben sie diese innigere Bindung, wollen andererseits jedoch in Ruhe gelassen werden und warten auf die Erlösung von außen. Sie sind von einer tiefen Sehnsucht nach gemütsmäßigem Miterleben und Verbundenheit erfüllt, ohne aber die genügende Spontaneität aufzubringen, um die gewünschte Situation selbst zu schaffen. Als Motiv und Beweggrund dieses Verhaltens finden sich in den tieferen, unbewußteren Bereichen eine ausgesprochen reservierte oder gar kühle Selbstbewahrungstendenz, die als Rückzugssymptom anzusehen ist. Dem gegenüber findet sich als kompensatorischer Wunsch ein unbewußtes Bedürfnis nach unbelastenden, befreienden Gefühlserlebnissen.

Bauchspeicheldrüse

In Analogie zu der eben besprochenen Betrachtung sei an den Anfang dieses Abschnittes eine Veröffentlichung von H. Müller über **das Pankreas in heutiger psychosomatischer Schau** gestellt. Die Bauchspeicheldrüse nimmt danach im Stoffwechsel eine zentrale Stellung ein, die sich im Seelischen als Folge eines „Nicht-richtig-zu-Ende-Verdauens" als Gedächtnis- und Konzentrationsschwäche bzw. als Vergeßlichkeit auswirkt. Bei der Behandlung eines Bauchspeichel-

*) TPE = Typhus, Paratyphus, Enteritis

drüsenleidens seien daher nicht nur das Organ, sondern auch dessen Funktionen zu berücksichtigen, und zwar in Form von Bindegewebs- und Nervenpunktmassagen, von Chiropraktik, Hydrotherapie, Schröpfen, segmentalen intrakutanen Injektionen, Akupunktur, und nicht zuletzt in Form der Licht-, Luft- und Sonnenbäder sowie ausgleichender körperlicher Tätigkeit in Form von Sport zur Anregung der Hautatmung.

Einen Beitrag zur **Bewertung eines Pankreassekretionstestes mittels Vitamin A** hat M. Gülzow veröffentlicht, wobei er sich des von *Herfort* (Acta med. scand. [Stockh.] 96 [1938], S. 425) angegebenen exkretorischen Funktionstestes bediente. Dieser Test geht von der Tatsache aus, daß das Vitamin A in einer Menge von 40 000 I.E. intraduodenal oder intramuskulär die Pankreassekretion steigert. Im wesentlichen konnte diese sekretionsanregende Wirkung, die in zwei Phasen verläuft (anfängliches Absinken des Fermentgehaltes des Duodenalsaftes auf der Höhe des kräftigen Sekretstoßes und nachfolgender kontinuierlicher Anstieg im Laufe von 3 Stunden bei gleichbleibender Serumdiastase), bestätigt werden. Parallel zu dem Sekretionsstoß zeigte sich vielfach eine Fermententgleisung. Die Untersuchung der Serum-Diastase nach einer intramuskulären Vitamin-A-Gabe ergab allerdings bei 93 untersuchten Menschen nicht nur bei Pankreatitiden Schwankungen der Werte in Form eines diphasischen Verhaltens, sondern auch bei einem Teil der Leberkranken, Diabetiker, anderweitig Oberbauchkranken und Oberbauchgesunden mit vegetativen Gleichgewichtsstörungen. Andererseits bleibt die Reaktion einer auch bei klinisch sicher Pankreaskranken bisweilen aus. Somit geben Teste dieser Art nun einen leider nicht verbindlichen Hinweis auf ein abnormes Geschehen im Pankreas.

Mit Fragen der **chronischen Pankreopathie** hat sich G. Heinze aus der *Hochrein*schen Klinik in Ludwigshafen in einem Übersichtsreferat näher befaßt. Er weist dabei zunächst auf einen Anspruch von *Heinsen* (Medizinische [1953], S. 1219) hin, der folgenden Wortlaut hat: „Je uncharakteristischer die Beschwerden und je dürftiger der objektive Befund beim Vorliegen einer chronischen abdominellen Erkrankung sind, desto wahrscheinlicher ist das Vorliegen einer chronischen Pankreatitis. Als typisch für eine Pankreasaffektion gilt der Schmerz in der Mitte des Oberbauches, der entweder vom Patienten selbst angegeben oder bei der Palpation, vor allem bei Lage auf der rechten Seite, ausgelöst wird. Er zieht entlang dem li. Rippenbogen bis zur Milz oder li. Niere, strahlt zum Herzen als Cardialgia pancreatica und in die linke Schulter, zwischen die Schulterblätter, oder nach rechts unten in die Appendixgegend aus, weshalb er auch schon als Interkostalneuralgie, Koronarinsuffizienz oder Arthritis fehlgedeutet wurde. Die Headsche Zone liegt im 7. bis 9. Thorakalsegment links. Ein wichtiger Hinweis ist die Zunahme der Schmerzen am Abend, wie diese auch zwei bis drei Stunden nach der Nahrungsaufnahme exazerbieren können, vielleicht infolge einer zunehmenden Kapselspannung des Pankreas auf der Höhe der Verdauungsarbeit. Häufig wird auch ein Druck in der Tiefe der Speiseröhre gefühlt, als wenn ein Bonbon unzerkaut verschluckt, dort liegengeblieben wäre und dauernd drückt. Klagen über Völlegefühl, über Darmspasmen oder atonische Zustände, die fast einen Ileus vortäuschen, werden ergänzt durch Meteorismus, durch Kollern im Leib und übelriechende Flatulenz. Der Stuhlgang ist unregelmäßig, neben hartnäckigen Obstipationen treten explosive Defäkationen auf. Massige, fetthaltige Salbenstühle sind Ausdruck eines akuten Pankreasversagens. Übelkeit und Appetitlosigkeit addieren sich zu einer Abneigung gegen fette Speisen, die schlecht vertragen werden und häufig Pankreasschmerzen auslösen. Auch Fleisch, Eierspeisen und Süßigkeiten jeder Art (wie Kuchen, Pudding, Schokolade) führen zu verstärkten Beschwerden. Zudem ist für die chronische Pankreopathie noch typisch, daß diese Unverträglichkeitsreaktionen und Beschwerden nicht dauernd, sondern in wechselnder Intensität nur zeitweise auftreten, und daß auf Perioden völligen Wohlbefindens heftige Schmerzattacken folgen können.

So viel nur über die ausgiebige Symptomatik der chronischen Pankreopathie, wie sie von Heinze geschildert wird. Was die **Therapie** anlangt, so sei hier nur auf den Ratschlag hingewiesen, regelmäßig zu den Mahlzeiten über längere Zeit hinweg zwei bis vier Dragées Panzynorm zu verabreichen, evtl. noch ergänzt durch kleine Insulindosen, und zwar etwa 8 Einheiten Alt-Insulin 1/2 Stunde vor den Hauptmahlzeiten, auch wenn keine Störungen des Zuckerstoffwechsels nachweisbar sind.

Schrifttum: Alagille, D.: Méd. infant., 64 (1957), S. 13. — Baikie, A. G.: Scottish med. J., 2 (1957), S. 359. — Bärschneider, M.: Materia med. Nordmark (1957), S. 382. — Bock, Karger, Löhr u. Waller: Klin. Wschr. (1958), S. 56. — Brüschke, G.: Z. ges. inn. Med. (1957), S. 1057. — Grecelius, Franck u. Weise: Z. ärztl. Fortbild. (1956), S. 575. — Dietrich, K., Stumpf, W.: Klin. Wschr. (1956), S. 373. — Frieberger, Haider, Rissel u. Wewalka: Wien. klin. Wschr. (1957), S. 44. — Gülzow, M.: Ärztl. Wschr. (1956), S. 597. — Hauss, Leppelmann u. Plänitz: Klin. Wschr. (1957), S. 957. — Heinze, G.: Materia Med. Nordmark (1958), S. 181. — Kehl, R.: Z. klin. Med., 155 (1958), S. 1. — Keller, Ch. J.: Dtsch. Gesundh.-Wes. (1957), S. 1445. — Koller, F.: Med. Klin. (1958), S. 327. — Kredba, V.: Dtsch. Gesundh.-Wes. (1958), S. 937. — Kühne, Körtge u. Billion: Klin. Wschr. (1957), S. 616. — Lieder, W.: Z. ges. inn. Med. (1958), S. 400. — Müller, H.: Erfahrungsheilk. (1958), S. 2. — Odenwald, G.: Dtsch. med. Wschr. (1957), S. 980. — Rissel, Stefenelli u. Wewalka: Wien. klin. Wschr. (1957), S. 172. — Schmidt, H.: Ärztl. Praxis (1956), Nr. 24. — Siegmund, G.: Wien. klin. Wschr. (1957), S. 577. — Teichmann u. Hofmann: Z. ges. inn. Med. (1957), S. 193. — Varay u. Masson: Gastroenterologia, 86 (1956), S. 421. — Volkheimer u. Brüschke: Z. ges. inn. Med. (1956), S. 811. — Wetstone, H. J. u. Mitarb.: Gastroenterology, 33 (1957), S. 41. — Wildhirt, E.: Landarzt (1957), S. 891. — Zöllner u. Birk: Klin. Wschr. (1958), S. 570.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. F. Lickint, Dresden A 20, Rungestraße 39.

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
(Direktor: Professor Dr. med. *H. Franke*)

Experimentell erzeugte Herzkrankheiten und ihre Verhütung

von R. QUALO

Man spricht heute von einer **Epidemiologie der Herzkrankheiten** (White, 1), während dieser Terminus früher den Infektionskrankheiten vorbehalten war. Dieser Begriffswandel soll zum Ausdruck bringen, daß auch bei den Herz- und Kreislaufkrankheiten eine ganze Reihe äußerer Faktoren krankheitsverursachend wirken können. Das soll nicht heißen, daß sich etwa für das Hochdruckleiden oder die Koronarsklerose nur eine äußere Ursache finden ließe; es sind vielmehr Entstehungsbedingungen, „Konditionen", wie man heute auch im deutschen Schrifttum sagt. Aber diese Teilursachen sind für den Manifestationszeitpunkt, für den Verlauf und die Prognose dieser Leiden von Bedeutung; ihre Kenntnis und Bekämpfung ist deshalb ein wichtiges Anliegen der Medizin, um so mehr, als die endogenen Faktoren weitgehend unbeeinflußbar sind.

Es wird versucht, diesen äußeren Bedingungen durch epidemiologische Forschungen näherzukommen. Es stellt sich jedoch hier (wenn man in verschiedenen klimatischen Zonen eine verschiedene Morbidität und Mortalität an Kreislaufkrankheiten findet) immer die Frage, ob für diese Unterschiede nicht rassische oder alimentäre Faktoren verantwortlich sind. Deshalb hat der Tierversuch zur Erforschung solcher Zusammenhänge große Bedeutung gewonnen. Über Ergebnisse derartiger kürzlich durchgeführter Tierversuche, die sich mit der Einwirkung von Vitamin D, Nebennierenhormonen und bestimmten Elektrolyten befassen, soll im folgenden berichtet werden.

Es war bekannt (Selye, 2), daß Überdosierung von Vitamin-D-Präparaten bei der Ratte zu einer Verkalkung des Herzmuskelgewebes führt und dieser Prozeß in einer Nekrose der befallenen Faser endigen kann, ohne daß eine Entzündung zu erkennen ist. Weiter wußte man, daß kurzfristige Behandlung mit bestimmten hochaktiven Kortikoiden wie z. B. 2(α)-methyl-9(α)-chlorcortisol (Me-Cl-COL) zu keiner Herzschädigung führt; diese Steroide können das Herz jedoch so sensibilisieren („condition"), daß eine nachfolgende Verabreichung von Natriummonophosphat (NaH_2PO_4) zu ausgedehnten Nekrosen führt, deren Entstehen durch einen „Stress" gefördert wird.

In einer neuen Versuchsreihe untersuchte Selye (3, 4) die **Wechselwirkung von Steroiden der Vitamin-D-Reihe (Dihydrotachysterol), Me-Cl-COL und NaH_2PO_4, in ihrer Fähigkeit tödliche Herzkrankheiten herbeizuführen.**

Die Untersuchungen wurden an Ratten ausgeführt, die mit den genannten Mitteln sowohl allein als auch in Kombination behandelt wurden. Nach einer bestimmten Behandlungsdauer wurden die Tiere getötet und die Herz- und Kreislauforgane makroskopisch und mikroskopisch eingehend untersucht.

Dabei zeigte sich, daß keine Herzschädigung entsteht, wenn die Tiere mit den genannten Mitteln allein behandelt werden.

Eine Behandlung mit Natriummonophosphat + Me-Cl-COL sowie mit Phosphat + Dihydrotachysterol führt in 80% zu einer Herzschädigung. Alle drei Präparate gemeinsam gegeben erzeugen bis zu 100% Schäden an den Herzen der Versuchstiere.

Histologisch fand sich, daß diese Schäden bei der Verabreichung von Me-Cl-COL + Phosphat hauptsächlich aus nekrotischen Muskelfasern mit eingelagerten Histiozyten und wenigen polymorphkernigen Leukozyten bestanden.

Im Gegensatz dazu zeigte sich bei der Behandlung mit Dihydrotachysterol + Phosphat (unabhängig ob mit oder ohne Me-Cl-COL) eine typische eitrige Myokarditis mit Vorherrschen großer, polymorphkeriger Leukozyten.

Es entstand nun die Frage, ob diese eitrige Entzündung nur darauf zurückzuführen ist, daß Natriummonophosphat den Dihydrotachysterol-Effekt verstärkt, oder ob intensive Überdosierung von Dihydrotachysterol zu Nekrose und Eiterung führt. Durch entsprechende Untersuchungen zeigte sich, daß durch orale Verabreichung von

Phosphat das Gewebe so beeinflußt wird, daß es auf Dihydrotachysterol mit einer akuten, eitrigen Entzündung antwortet. Auch eine Überdosierung von Vitamin D führt zu keiner eitrigen Myokarditis, wenn die Tiere nicht gleichzeitig mit Phosphat behandelt werden.

Weitere Untersuchungen ergaben, daß der für die Schäden verantwortliche Teil des Natriummonophosphats das PO_4-Ion ist. Ferner fand Selye, daß Ratten, die mit unterschwelligen Dosen von Me-Cl-COL + Phosphat behandelt wurden, keine Schädigungen bekamen. Wenn diese Tiere jedoch einem nachfolgenden Stress ausgesetzt wurden, ergaben sich bis zu 100% schwere und ausgedehnte Herzmuskelnekrosen.

Dies läßt vermuten, daß eine kombinierte Behandlung mit Phosphat und bestimmten Steroiden weniger das Auftreten von Schäden verursacht, als daß das Herz für den nachfolgenden Stress sensibilisiert wird.

Den gleichen Effekt haben auch andere Steroide wie Cortison und Desoxycorticosteron.

Gleichzeitige Gaben von Natriummonophosphat und bestimmten Steroiden führen also zu infarktähnlichen, massiven Herzmuskelnekrosen, die weder durch Behandlung mit Phosphat allein noch mit Steroiden allein verursacht werden können. Diese Phosphat-Steroid-Kardiopathie kann grundlegende Probleme der Herzphysiologie aufhellen, einschließlich der biochemischen Grundlagen jener Herzinfarkte, die nicht durch einen Gefäßverschluß verursacht werden. Wie bei den wirklichen Herzinfarkten bestehen die Schäden bei der Phosphat-Steroid-Kardiopathie aus massiven nekrotischen Zonen, innerhalb derer die Herzmuskelfasern absorbiert und ersetzt werden, zuerst durch Histiozyten und polymorphkernige Zellen, später durch Bindegewebe. Wie die wirklichen Spontaninfarkte des Herzens werden sie durch Stress gefördert; andererseits unterscheiden sie sich von den Herzinfarkten dadurch, daß bei ihnen kein Gefäßverschluß zu erkennen ist.

Da jegliches Infarktgeschehen auf einem Mißverhältnis zwischen Stoffwechselerfordernissen und Blutversorgung des Herzens beruht, könnte es möglich sein, daß durch kombinierte Behandlung mit Phosphat und Steroiden die Bedürfnisse bis zu einem Punkt ansteigen, bei dem — besonders bei Stress — sogar die normale Blutversorgung ungenügend wird.

In weiteren, sehr differenzierten Versuchsreihen beschäftigte sich Selye (4, 5) mit **Möglichkeiten, diese Phosphat-Steroid-Kardiopathie zu verhüten.** Er konnte zeigen, daß die Verabreichung von Kaliumchlorid (KCl), aber auch von Magnesiumchlorid ($MgCl_2$) einen vollständigen Schutz bot und daß auch andere Elektrolyte ($KHSO_4$, CH_3COOK und NH_4Cl) eine Schutzwirkung ausübten. (Im Gegensatz dazu wurden die Herzmuskelnekrosen durch gleiche Mengen von Glukose verstärkt.)

Nachdem bei der Ratte Herzmuskelnekrosen bei Kalium-Mangel-Diät (6, 7, 8) auftreten, auf der anderen Seite das Entstehen von Mikronekrosen bei der Behandlung mit Desoxycorticosteron durch Kaliumchlorid (KCl) verhütet werden kann, lag der Schluß nahe, daß Kalium-Mangel den zentralen Faktor beim Entstehen dieser Nekrosen (9) darstellt.

Es ist denkbar, daß beides — die Sensibilisierung durch Phosphat und die Schutzwirkung verschiedener Elektrolyte — über die Beeinflussung des Kaliumstoffwechsels des Herzens wirkt. Es gibt jedoch bis jetzt keinen Beweis für diese Hypothese. Klar ist auf jeden Fall, daß verschiedene Kationen die Fähigkeit des Kaliums teilen, die Phosphat-Steroid-Kardiopathie zu verhüten. Es müssen nun Elektrolytkombinationen gefunden werden, in denen jedes einzelne Ion unter seiner toxischen Wirkung bleibt und doch seinen Teil für die Schutzwirkung der Mischung beiträgt.

Alle hier geschilderten Mechanismen sind kein spezifischer Reaktionstyp der Ratten. Ähnliche Herzschädigungen lassen sich durch Behandlung mit Me-Cl-COL + Phosphat auch bei Meerschweinchen, Kaninchen, Hunden (10) und Hamstern (11) herbeiführen. Da das hauptsächliche Glukokortikoid des Menschen Cortison ist, ist es bemerkenswert, daß ausgedehnte Myokardnekrosen durch kombinierte Behandlung mit Cortison-azetat und Phosphat auch bei Primaten (Rhesusaffen) ausgelöst werden können (12).

Dies läßt vermuten, daß auch der Herzmuskel des Menschen ähnlich reagieren kann.

Schrifttum: 1. White, P. D.: N. Engl. J. Med., 258 (1958), S. 28. — 2. Selye, H.: Krankheitsforschung, 7 (1928), S. 289, zit. nach 3. — 3. Selye, H.: Amer. Heart J., 55 (1958), S. 1—7. — 4. Selye, H.: Amer. Heart J., 55 (1958), S. 163—173. — 5. Selye, H.: Amer. Heart J., 55 (1958), S. 805—809. — 6. Follis, R. H., Jr.: Bull. Johns Hopkins Hosp., 71 (1942), S. 235, zit. nach 4. — 7. Liebow, A. A., McFarland, W. J., a. Tennant, R.: Yale J. Biol. Med., 13 (1941), S. 523, zit. nach 4. — 8. Thomas, R. M., Mylon, E., a. Winternitz, M. C.: Yale J. Biol. Med., 12 (1940), S. 345, zit. nach 4. — 9. Darrow, D. C., a. Miller, H. C.: J. Clin. Invest., 21 (1942), S. 601, zit. nach 4. — 10. de Salcedo, I., a. Selye, H.: Gaz. méd. port. (in press), zit. nach 4. — 11. de Salcedo, I.: Rev. clin. esp. (in press), zit. nach 4. — 12. Selye, H., a. de Salcedo, I.: J. Amer. med. Ass. (in press), zit. nach 4.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. R. Qualo, Medizinische Poliklinik der Universität Würzburg, Klinikstraße 8.

Panorama der ausländischen Medizin

England: Juli-August 1958

Absonderliche Gelüste bei Schwangeren

J. M. Harries und T. F. Hughes (2) haben eine Serie von besonderen Gelüsten sowie 193 Fälle von Aversionen bei Schwangeren einer Analyse unterzogen. Obst steht auf dieser Liste an erster Stelle. 261 Frauen hatten ein besonderes Verlangen danach; vornehmlich nach grünen, sauren Äpfeln (76 Fälle). Besonders interessant an dieser Analyse ist die Liste der Gelüste, die sich nicht auf Nahrungsmittel beziehen. Hierher gehören Kohle (35), Seife (17), Desinfektionsmittel (15), Zahnpaste (14), Teer (10) und Asche. Die Liste der Aversionen enthält unter anderem: Tee (78), Rauchen (25), Kaffee (22) und Bier (4).

Prednison und Brustkarzinom

Bei einer Gruppe von 29 Patienten mit fortgeschrittenem Brustkarzinom wurde am Westminster Hospital die Wirkung von Prednison untersucht. Die Ergebnisse wurden im Jahresbericht der *„British Empire Campaign"* zusammengefaßt. Alle Patienten waren, je nach dem Stadium ihrer Erkankung bei der ersten Untersuchung, entsprechend behandelt worden (radikale Chirurgie, Radiotherapie oder beides). Sie blieben unter Beobachtung und waren, als die Erkrankung weiter um sich griff, mit weiteren Bestrahlungen, Androgenen und Oestrogenen behandelt worden. Schließlich, als eine Verschlimmerung ihres Zustandes nicht mehr aufzuhalten war, behandelte man sie mit Prednison in einer Dosierung von 20 mg täglich. Es handelte sich um Patienten im Alter von 37—81 Jahren, und die Dauer der Behandlung variierte zwischen einer Woche und sieben Monaten. Die Ergebnisse weisen 12 Patienten aus, die noch am Leben sind und weiter unter Behandlung stehen; 18 Patienten zeigen ausgesprochene subjektive Besserung; Nachlassen der durch Skelettmetastasen bedingten Schmerzen, Besserung des Hustens und der Atemnot, die auf Lungenmetastasen beruhten und Besserung des Allgemeinbefindens. Bei 9 Patienten konnte eine objektive Besserung festgestellt werden, d. h. Besserung des Röntgenbefundes bei Skelett- (2) und Lungenmetastasen (1) und partielle Rückbildung des lokalen Brusttumors oder von Hautmetastasen. 12 der 18 Patienten, die auf Prednison gut ansprachen, hatten sich gegen Oestrogene und Androgene empfindlich gezeigt. Bei 3 Patienten war eine solche Empfindlichkeit nicht aufgetreten.

Phenylbutazon bei Rheumatismus

Nach R. M. Mason und R. R. P. Hayter (1) steht Phenylbutazon jetzt an zweiter Stelle (nach Aspirin) auf der Liste der möglichen Medikamente, die bei der Routinebehandlung der rheumatoiden Arthritis bei ambulanten Patienten am London Hospital angewandt werden. Eine Analyse der Krankengeschichten von 335 Fällen von rheumatoider Arthritis — das waren sämtliche an dieser Krankheit leidenden Patienten, die innerhalb von drei Monaten das Ambulatorium aufsuchten — zeigte, daß 67,2% dieser Patienten schon einmal Phenylbutazon verschrieben worden war. Man verordnet dieses Mittel heute früher im Verlauf der Krankheit. So bestand im Jahre 1952 bei nur 22% der mit Phenylbutazon behandelten Patienten eine Krankheitsdauer von weniger als drei Jahren, während in den Jahren 1955 und 1957 sich dieser Prozentsatz auf 70% respektive 68% erhöhte. Seit 1954 ist in nur ganz vereinzelten Fällen eine Tagesdosis von über 400 mg verordnet worden. Man vertritt die Ansicht, daß bei ankylosierender Spondylitis normalerweise erst ein Versuch mit Phenylbutazon gemacht werden soll, ehe man zur Tiefen-Röntgen-Bestrahlung greift, und daß das Präparat besonders bei Frauen im gebärfähigen Alter zu empfehlen ist. Von besonderem Wert ist das

Mittel bei Osteoarthritis des Hüftgelenkes, indem es durch die ungehinderte Funktion des Gelenks einen normaleren Gang gestattet und so Kontrakturen und Deformierungen verhindern kann. Durch seine anhaltende Wirkung mildert es die in der Nacht auftretenden Schmerzen.

Toxische Erscheinungen haben nie zu ernster Besorgnis Anlaß gegeben. Zwei Drittel der 225 an rheumatoider Arthritis leidenden Patienten zeigten entweder keine oder nur vorübergehende Nebenerscheinungen. In der Mehrzahl der Fälle, bei denen toxische Nebenerscheinungen auftraten, handelte es sich um gastro-intestinale Beschwerden. Es wird empfohlen, Phenylbutazon nie bei Patienten wieder zu verordnen, die früher auf dieses Präparat mit toxischen Erscheinungen reagiert hatten.

Todesfälle an Influenza und Poliomyelitis

Im Jahre 1957 betrug die Zahl der Todesfälle an Influenza in England und Wales 6715, verglichen mit 2626 im Jahre 1956 und 2983 im Jahre 1955. An Poliomyelitis starben im Jahre 1957 225 Personen: 111 mehr als 1956, aber 16 weniger als 1955. Zwei Todesfälle an Pocken waren 1957 zu verzeichnen — die ersten seit den acht Todesfällen im Jahre 1953. Die Zahl der Todesfälle infolge von Erkrankungen der Kranzgefäße ist weiter im Ansteigen begriffen; von 70 597 Fällen im Jahre 1955 stieg die Zahl auf 76 321 im Jahre 1957.

Schafzucht und Berufsinfektion

Menschen-Orf (Ekthyma contagiosum), dessen Erreger ein zur Pockengruppe gehöriges Virus ist, sich jedoch vom Kuhpockenvirus unterscheidet, gilt als Berufskrankheit der in der Landwirtschaft tätigen Bevölkerung und anderer Personen, die sich mit Schafzucht befassen*).

E. L. Gavin (6), aus der Grafschaft *Carlow in Irland,* berichtet über vier Fälle, die er dieses Jahr gesehen hat, und die alle auf die Betreuung von Lämmern zurückzuführen waren. In diesem Jahr war Orf unter den Lämmern seines Bezirks besonders häufig; wahrscheinlich infolge des außergewöhnlichen Wetters. — Die vier Fälle, die er gesehen hat, betrafen drei Erwachsene und ein Kind; alle aus verschiedenen Familien. Alle drei Erwachsenen hatten sich bei der Fütterung infizierter Lämmer infiziert, wie auch das zweijährige Kind engen Kontakt mit einem infizierten Lamm gehabt hatte. Konservative Behandlung wird empfohlen; Inzisionen sollten, da unbefriedigend, unterlassen werden. Penicillin und andere Antibiotika sind wirkungslos, außer bei sekundären Infektionen.

Magengeschwür und Lungentuberkulose

Nach *David M. Kissen* (7) liegt das Vorkommen von Magengeschwür bei Tuberkulösen bezeichnenderweise über dem Durchschnitt. Als Beweis führt er an, daß unter den 829 Patienten, die im Laufe des Jahres 1956 seine Tuberkuloseklinik zwecks Nachuntersuchung aufsuchten, sich 34, d. h. 4,1%, mit Magengeschwüren befanden. In 15 Fällen trat das Magengeschwür vor und in der gleichen Zahl der Fälle nach der tuberkulösen Erkankung auf. In 4 Fällen war es infolge des geringen zeitlichen Abstandes zwischen den Diagnosen oder dem Auftreten der betreffenden Symptome nicht möglich festzustellen, welche von beiden Erkrankungen zuerst aufgetreten war. Die Erkrankung an Magengeschwür bei der gleichen Zahl von Patienten — einerseits vor, andererseits nach Auftreten der Tuberkulose — hält er mit der Theorie für unvereinbar, daß die durch Magengeschwüre bedingte Unterernährung ein Hauptfaktor bei der Vergesellschaftung dieser beiden Krankheiten ist. Ebensowenig unterstützt der Befund, daß mehr Patienten mit Magengeschwür konservativ — und nicht chirurgisch — behandelt worden waren, die Ansicht, daß chirurgische Behandlung, speziell partielle Gastrektomie, zur Tuberkulose prädestiniert. Die Vergesellschaftung beider Krankheiten sei besser verständlich, wenn man die psychologische Basis ihrer Ätiologie richtig einschätzt. Wenn ein psychologischer Zusammenhang zwischen Lungentuberkulose und Magengeschwür besteht, dann, so wird unterstellt, kann eine erfolgreiche orthodoxe Behandlung des einen Zustands früher oder später die Entwicklung des anderen zur Folge haben. „Es hätte den Anschein", so schließt der Bericht, „als ob eine erfolgreiche orthodoxe Behandlung der einen oder anderen Krankheit, sei es Magengeschwür oder Tuberkulose, für die vollständige Behandlung des Patienten nicht genüge. Mit anderen Worten, Psychotherapie sollte zur Unterstützung der üblichen Therapie in der Absicht herangezogen werden, die Entwicklung von anderen psychosomatischen Erscheinungen und von Rückfällen zu verhindern."

*) Orf ist eine livid-knotige Dermatitis, die sekundär krustenbildend ist und einen relativ benignen Verlauf nimmt; sie wird in England auch als „infektiös-pustulöse Dermatitis" bezeichnet. Dem „Melkerknoten" steht sie klinisch und virologisch nahe. Überträger auch Ziegen (evtl. auch Rinder?). — In Deutschland wurde Orf bisher selten festgestellt; Beschreibung mit Abb. findet sich bei A. Greither: Dermatologie der Mundhöhle (Verlag Thieme, Stuttg., 1955). D. Schriftltg.

Lungenkarzinom bei jungen Leuten

Nach einem Bericht von *S. E. Large und W. K. C. Morgan* (3) wurde von März 1955 bis Juli 1957 an der Lungenabteilung des *Connaught Hospitals* bei fünf jungen Soldaten im Alter von 18, 19, 20, 21 und 23 Jahren Lungenkarzinom festgestellt. Zwei dieser Fälle wurden anläßlich einer Massendurchleuchtung entdeckt und waren zur Zeit symptomlos. Zwei Patienten klagten über Husten, Auswurf und Blutungen — Symptome, die man als durch das Karzinom bedingt ansehen konnte. Beim fünften Patienten beruhten Kopfschmerzen und Erbrechen auf Metastasen. In jedem Fall handelte es sich um ein anaplastisches Karzinom, das aus „oat cells" oder kleinen Rundzellen ober beiden bestand. Trotz der an sich frühen Diagnosen wurden nur zwei Fälle für operabel gehalten, und diese überlebten die Operation (Lobektomie, respektive Pneumonektomie) nur sechs Monate. Zwei Patienten wurde Tiefen-Röntgen-Bestrahlung verordnet; bei dem einen nach Senfgasbehandlung, bei dem anderen als postoperative Maßnahme. Von den drei nicht operierten Patienten starb einer 17 Tage nach Auftreten der ersten Symptome, einer nach drei und einer nach fünf Monaten.

Genotyp und Raucherkarzinom

Sir Ronald Fisher, Cambridge, der bedeutende Vererbungsforscher und Statistiker, hat immer behauptet, daß ein direkter kausaler Zusammenhang zwischen Zigarettenrauchen und Lungenkarzinom nicht zu bestehen braucht, daß aber beide möglicherweise durch eine gemeinsame Ursache entscheidend beeinflußt werden könnten — der individuelle Genotyp. Seine These besagte, daß „beim heutigen Stand der Vererbungslehre diese wohl in der Lage ist zu untersuchen, ob die verschiedenen Rauchergruppen wie Nichtraucher, Zigarrenraucher etz. tatsächlich zu einem nachweisbaren Grad genotypisch differenziert sind oder ob sie vielmehr genotypisch homogen erscheinen; denn nur auf Grund letzterer Ansicht könnte man mit Zuversicht aus dem beobachteten Zusammenhang auf Ursächlichkeit schließen, nämlich entweder, daß die Erkrankung auf die Wirkung von Verbrennungsprodukten zurückzuführen sei oder die Angewohnheit des Rauchens auf eine unterbewußte Reizung des postulierten präkanzerösen Zustands".

In einem Brief an *„Nature"* berichtet er über die Ergebnisse einer Untersuchung, die Prof. F. von Verschuer (Institut für menschliche Vererbungslehre der Universität Münster) über die Rauchgewohnheiten bei 51 monozygotischen und 31 dizygotischen erwachsenen, männlichen Zwillingspaaren durchgeführt hat. Das Resultat zeigt, daß bei ersteren 33 Paare qualitativ völlig gleich sind: Bei 9 Paaren sind beide Geschwister Nichtraucher, bei 22 Paaren sind beide Zigarettenraucher und bei 2 Paaren beide Zigarrenraucher. 12 Paare (weniger als ein Viertel dieser Gruppe) weisen ausgesprochene Unterschiede auf. Der eine ist Zigarettenraucher, der andere Nichtraucher, oder der eine Zigarrenraucher und der andere Zigarettenraucher. Im Gegensatz hierzu konnten bei den dizygotischen Paaren nur 11 als völlig gleich klassifiziert werden.

Sir Ronalds Bericht schließt wie folgt: „Es kann folglich kaum daran gezweifelt werden, daß der Genotyp einen beträchtlichen Einfluß darauf hat, ob und wie man raucht und zu welcher Rauchergruppe man gehört. Das Studium einer verhältnismäßig kleinen Gruppe von Zwillingspaaren sollte es daher durchaus ermöglichen, die beträchtlichen Unterschiede aufzuzeigen, die zwischen den verschiedenen Gruppen, von den Nichtrauchern bis zu den einzelnen Rauchergruppen, bestehen müssen. Bei solchen, genotypisch differenten, Gruppen ist zu erwarten, daß sie sich auch in der Häufigkeit der Krebsfälle unterscheiden, und ihr Bestehen hilft auch, gewisse seltsame Fälle zu erklären, z. B., daß Pfeifen- und Zigarrenraucher viel seltener Lungenkarzinome aufweisen als Zigarettenraucher, und daß bei letzteren das Inhalieren mit weniger, und nicht mit mehr, Erkrankungen an Lungenkarzinom verbunden ist."

Rauschgiftmißbrauch in England

Der Mißbrauch von Rauschgiften ist in England kein ernstes Problem. Nach einem vor kurzem veröffentlichten Bericht des Innenministeriums wurden im Jahre 1957 90 Fälle von Mißbrauch gemeldet, worunter sich 84 neue Fälle befanden. Die Zahl der als rauschgiftsüchtig bekannten Personen betrug 359. Morphium stand mit 149 Fällen an erster Stelle auf der Liste; an zweiter Stelle Pethidin mit 74 Fällen. Dann folgte Diazethylmorphin mit 52 und Methadon mit 20 Fällen. Von den als süchtig bekannten sind 174 Männer und 185 Frauen. Darunter befinden sich 70 Ärzte, 2 Zahnärzte, 1 Apotheker und 15 Krankenschwestern.

Schrifttum: 1. Mason, R. M., a. Hayter, R. R. P.: Practitioner, 181 (1958), S. 23. — 2. Harries, J. M., a. Hughes, T. F.: Brit. Med. J., 11 (1958), S. 39. — 3. Large, S. E. a. Morgan, W. K. C.: Brit. J. Tuberc. Dis. Chest, 52 (1958), S. 185. — 4. Fisher, Ronald A.: Nature (Lond), 182 (1958), S. 108. — 5. Gavin, E. L.: Practitioner, 181 (1958), S. 204. — 6. Kissen, D. M.: Hlth. Bull. (Edinb.), 16 (1958), S. 44.

Buchbesprechungen

P. Biesalski: **Die akute und chronische Mittelohrentzündung im Säuglings- und Kindesalter.** Diagnose, Therapie und klinische Bedeutung der kindlichen akuten und chronischen Otitis media und ihrer Komplikationen. (Beihefte zum Archiv für Kinderheilkunde, 34. Heft). 82 S., 22 Abb., Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1957. Preis: geh. DM 15,—.

Die akuten und chronischen Mittelohrentzündungen im Säuglings- und Kindesalter sind in gleicher Weise für den Pädiater wie für den Otologen von besonderer Bedeutung, und das vorliegende, sehr flüssig geschriebene Buch wird schon deshalb sehr großes Interesse finden, weil der Verfasser beide Fachausbildungen besitzt und somit beiden Interessentengruppen gerecht zu werden vermag. Es ist ihm darüber hinaus in ausgezeichneter Weise gelungen, dieses gar nicht so leicht darzustellende Gebiet auch für den praktischen Arzt verständlich zu machen, und die sehr flüssig geschriebene Arbeit wird deshalb hoffentlich weite Verbreitung finden. Eingangs findet die so wichtige Anatomie dieses Gebietes Berücksichtigung, woraus sich ja schon zum großen Teil die Besonderheiten der Symptomatologie und des Verlaufes der kindlichen Otitis media erklären. Sehr wichtig erscheint mir auch die Beschreibung der Untersuchungsmethoden, die vornehmlich den Kinder- und prakt. Arzt interessieren dürfte, und hier vor allem zeigt sich auch die otiatrische Erfahrung des Verfassers. Einen großen Raum nimmt mit Recht die Schilderung der okkulten Mastoiditis ein; Verfasser rät hier zur frühzeitigen Antrotomie als sicherstem Weg zur Ausheilung. Der letzte Abschnitt behandelt die akuten und chronischen Mittelohrerkrankungen jenseits des Säuglingsalters, angefangen vom Tubenmittelohrkatarrh über die akute Otitis media — mit besonderer Berücksichtigung der Otitis bei Infektionskrankheiten — bis zu den chronischen meso- und epitympanalen Formen und deren Komplikationen. — Es ist dem Verfasser voll und ganz gelungen, was er in der Einleitung als Grundgedanken seines Buches bezeichnet: „dem Kinderarzt ferner liegende Kenntnisse und Methoden der Otologie näherzubringen und dem Ohrenarzt entsprechende Besonderheiten der Reaktionsweise des kindlichen Organismus erneut zu vermitteln."

Prof. Dr. med. *A. Kressner*, München.

I. Jacobi und M. Loeweneck: **Operable Herzleiden. Einführung in Klinik, Diagnostik und Operationsmöglichkeiten.** 175 S., 155 Abb. in 268 Einzeldarstellungen, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1958. Preis: Gzln. DM 49,50.

Seitdem durch die Entwicklung der Herzchirurgie in vielen Fällen angeborener und erworbener Angiokardiopathien eine ursächliche und daher anhaltend erfolgreiche Behandlung mit günstigen Ergebnissen möglich geworden ist, haben die rechtzeitige Erkennung und das Wissen um die Möglichkeiten der operativen Behandlung auch für den Praktiker und den nicht darauf spezialisierten Kliniker wesentlich an Bedeutung gewonnen. Es ist daher zu begrüßen, daß im vorliegenden Buch eine klare, knappe und doch alles Wesentliche enthaltende Darstellung nach neuestem Stand geschaffen wurde, die eine gute Orientierung über dieses Fachgebiet erlaubt.

Nach einem interessanten geschichtlichen Überblick folgt eine Einteilung der Herzleiden und eine Besprechung des diagnostischen Vorgehens, wobei auch die speziellen Untersuchungsmethoden, wie Angiokardiographie und Herzkatheterismus, beschrieben werden. Das folgende Kapitel gibt Hinweise auf Vorbehandlung, Narkose, Verhalten bei Zwischenfällen und Nachbehandlung. Auch die Grundzüge der Hypothermie und des extrakorporalen Kreislaufs werden ausgeführt. Beide Methoden haben zu einer entscheidenden Änderung des operativen Vorgehens und damit der Möglichkeiten und Erfolge geführt, was in den folgenden Darstellungen berücksichtigt wird. Gerade bei der Herz-Lungen-Maschine, deren Wesen an einem amerikanischen Modell erläutert wird, ist die Entwicklung jedoch, wie klar zum Ausdruck kommt, noch keineswegs abgeschlossen.

Sämtliche angeborenen und erworbenen Herzleiden einschließlich der Veränderungen der großen Gefäße werden, soweit sie einer operativen Behandlung zugängig sind oder zum Verständnis der Differentialdiagnose beitragen, einzeln dargestellt. Wenn auch auf das klinische Bild, die Untersuchungsbefunde und die Diagnostik besonderer Wert gelegt wurde, werden doch auch Indikation und operatives Vorgehen genügend ausführlich und klar verständlich besprochen. Abschließend folgen noch kurze Hinweise zur Begutachtung. Klare und wohldurchdachte Erläuterungen der Pathophysiologie der einzelnen Fehler tragen wesentlich zum Verständnis bei. Erwähnt sei noch, daß auch seltenere Leiden wie z. B. der Aortopulmonale Septumdefekt, die Trikuspidalatresie, das perforierte Aneurysma eines Sinus Valsalvae sowie die Herztumoren und die Operationen bei Koronarerkrankungen aufgeführt sind. Zahlreiche Röntgenbilder, EKG-, Schall- und Druckkurven, Operationsskizzen sowie einheitliche schematische Darstellungen der pathologischen Situation vervollständigen das im Druck und Abbildungen erstklassige Buch zu einer sehr guten Einführung in das Gebiet der operablen Herzleiden und aller damit zusammenhängenden Probleme.

Dr. med. *O. Hueck*, München

H. J. Antweiler: **Die quantitative Elektrophorese in der Medizin.** 2., neubearb. u. erw. Aufl., 307 S., 142 Abb., Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957. Preis: brosch. DM 37,80.

Das gegenüber der 1. Auflage erweiterte Werk trägt die wesentlichsten bisher vorliegenden Beobachtungen über das elektrophoretische Proteinspektrum des Blutes und der Körperflüssigkeiten zusammen. Die Einleitung bringt, auch für denjenigen, der nicht eingehend mit den entsprechenden chemischen und physikalischen Fragen vertraut ist, in verständlicher Form eine ausgezeichnete Darstellung der Theorie der elektrophoretischen Technik (Antweiler). Man wird zwangsläufig auf die Grenzen und die Leistungsfähigkeit der Methode aufmerksam gemacht.

In gleicher Weise versucht der klinische Teil, dessen Autoren J. Boolj (Neurologie), H. Ewerbeck (Pädiatrie), A. Leinbrock (Dermatologie), B. Schuler (Innere Krankheiten) und K. Stürmer (Gynäkologie und Geburtshilfe) im niederrheinischen Raume tätig sind, sich auf nüchtern aufgeführte Beobachtungen zu beschränken. Die wesentliche Literatur bis 1956 ist berücksichtigt worden. Die jeweils die einzelnen Kapitel abschließenden Zusammenfassungen sind recht kritisch abgefaßt und entbehren erfreulicherweise theoretischer Spekulationen, wie sie zu Beginn der Einführung der Elektrophorese als klinische Routinemethode üblich waren.

Eine wertvolle Bereicherung der neuen Auflage bildet das Kapitel über die derzeitigen Kenntnisse von der Liquorelektrophorese, nachdem in der deutschsprachigen Literatur bislang nur verstreut Einzelarbeiten vorzufinden sind.

Die Einteilung des großen zusammengetragenen Beobachtungsgutes in bestimmte Krankheitsgruppen, ergänzt durch ein ausführliches Register, ermöglicht es, sich beim Vergleich mit eigenen Beobachtungen am Krankenbett rasch zu orientieren. Dabei soll sich der Leser bewußt bleiben, daß es letztlich kein absolut gültiges Elektrophoresediagramm für eine bestimmte Erkrankung gibt. Solange noch nicht endgültig feststeht, welchen Ortes die Genese und welcher Art die Regulation der elektrophoretisch einzuordnenden Proteingruppen sind, wird man an einer vom klinischen Gesichtspunkt ausgehenden Einteilung festhalten müssen. So verdient das vorliegende Buch über die quantitative Elektrophorese gebührende Beachtung als Meilenstein auf dem Wege zu einer zusammenfassenden und damit wesentlich vereinfachenden Erkenntnis, wie sie bereits *Wuhrmann* in seinen Regulationstypen in einer für die klinische Einordnung fruchtbaren Weise versucht hat.

Prof. Dr. med. *A. Störmer*, München.

L. Meyler: **Schädliche Nebenwirkungen von Arzneimitteln.** Deutsche, nach der 2. holländischen Auflage erw. u. neu bearb. Ausgabe. 313 S., Springer Verlag, Wien 1956. Preis: Gzln. DM 29,50.

Die vorliegende Zusammenstellung der Nebenwirkungen von Arzneimitteln ist die deutsche Übersetzung der 2. holländischen Ausgabe, die 1954 erschienen ist. Sie enthält umfangreiches Beobachtungsmaterial, das systematisch nach Arzneimittelgruppen gegliedert ist. Dabei sind auch die verschiedenen Namen für das gleiche Präparat und die chemische Bezeichnung (sowohl im Text als auch im Inhaltsverzeichnis) angegeben, so daß eine Orientierung leicht möglich ist. Ausgiebige Literaturangaben am Schluß eines jeden Kapitels erleichtern es, im einzelnen Fall weitere Informationen zu finden. Aus den insgesamt abgehandelten 28 Arzneimittelgruppen seien hier genannt: Medikamente mit Wirkung auf das Zentralnervensystem, Anästhetika, Muskelrelaxantien, Medikamente mit Wirkung auf das autonome Nervensystem, Antihistaminika, Chemotherapeutika, Vitamine, Hormone, Thyreostatika und Antikoagulan-

tien. — Trotz der unbestreitbaren Erfolge der medikamentösen Therapie sollten aber die sogenannten „Nebenwirkungen" der Arzneimittel gekannt und berücksichtigt werden. Der Arzt wird dann nicht so leicht in der Therapie Überraschungen und u. U. Schadenersatzansprüchen ausgesetzt sein. Nach dem Vorwort des Autors soll das Buch dazu beitragen, jenen Ausspruch *Voltaires* Lügen zu strafen: „Der Arzt ist jemand, der Heilmittel, von denen er wenig weiß, in einen Körper gießt, von dem er noch weniger weiß." Sicher leistet das Buch diesen Beitrag, wenn auch über den Mechanismus der Nebenwirkungen der meisten Arzneimittel und über Überempfindlichkeitsreaktionen immer noch wenig bekannt ist. Für die praktische Therapie ist es aber sehr wichtig, zunächst die Nebenwirkungen als solche zu kennen. Diesen Zweck erfüllt das Buch vollkommen. Prof. Dr. med. *Hermann Mercker*, Göttingen.

Cremer - Schielicke - Wirths: **Gemeinschaftsverpflegung.** Unter Mitarbeit v. D. Busse, F. Jacobi u. W. Keller. Mit einem Geleitwort v. H. Kraut. 203 S., 38 Abb., 44 Tab. Verlag: Dr. D. Steinkopff, Darmstadt, 1958. Preis: Gzln. DM 25,—.

In den großen Städten, in denen die Berufstätigen (in Fabriken, in Geschäften, in Büros usw.) meist weit (oft viele Kilometer) entfernt von ihrer Arbeitsstätte wohnen, weshalb sie unmöglich ihre Mittagsmahlzeit zu Hause einnehmen können, hat sich in immer höherem Maße die Notwendigkeit ergeben, in den großen Betrieben Kantinen einzurichten. Hier sollen die Werksangehörigen zu geringen Preisen mittags ausreichend verpflegt werden. Bei der großen Bedeutung einer richtigen Ernährung für Gesundheit und Leistungsfähigkeit liegt es im ureigensten Interesse der Unternehmer, dafür zu sorgen, daß die Nahrung nicht nur kalorisch, sondern auch qualitativ ausreichend ist, d. h. sie genügend hochwertiges Eiweiß, Vitamine und Mineralstoffe enthält; wobei nicht vergessen werden darf, daß das beste Nahrungsgut durch fehlerhaftes Kochen weitgehend entwertet werden kann.

Das vorliegende kleine Werk verfolgt das Ziel, all diejenigen, die mit dem Verköstigungsproblem zu tun haben, zu beraten. Zunächst sollen sie über die wichtigsten Grundlagen der Ernährungslehre unterrichtet werden, dann folgt eine Besprechung der wichtigsten Nahrungsmittel (mit kurzer Charakterisierung einzelner von ihnen im Hinblick auf ihre ernährungsphysiologische Bedeutung). In weiteren Kapiteln wird das Verhalten der Nahrungsmittel besprochen (bei Lagerung, Transport, Vorbereitung, Zubereitung), dann die Großküchenpraxis, Speisenausgabe, Hygiene der Küche. Es folgt ein Abschnitt über Kostformen und Gerichte. Den Schluß bildet ein Kapitel über Kücheneinrichtungen und -geräte.

Das kleine Werk wird sicherlich überall mit Freuden begrüßt werden, wo man eine Gemeinschaftsverpflegung zu praktizieren hat oder sie einzuführen beabsichtigt.

Da damit gerechnet werden muß, daß die Mittagsverpflegung im Betrieb sich immer mehr durchsetzen wird, möchte man wünschen, daß die Leitung großer Betriebe es für ihre Pflicht halten wird, sich mit den mit der Gemeinschaftsverpflegung gegebenen Problemen an Hand des ausgezeichneten Leitfadens auseinanderzusetzen und dafür zu sorgen, daß alle für ihre richtige Durchführung verantwortlichen Stellen sich entsprechend unterrichten.

Prof. Dr. *W. Stepp*, München 27 (Herzogpark), Vilshofener Str. 10

Jan Brod: **Chronische Pyelonephritis.** 1. Aufl., 130 S., 27 Abb., Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1957, Preis Gzln. DM 19,20.

Auf Grund der eigenen Beobachtung von 132 Kranken stellt der Verfasser fest, daß bei entsprechender Untersuchung und Kenntnis des Krankheitsbildes der Pyelonephritis die bisher häufig nicht gestellte Diagnose doch in etwa 90% der Fälle möglich ist. Im Vergleich zu 54 Fällen von Glomerulonephritis und 16 Fällen von Nephrosklerose sucht er das Krankheitsbild abzugrenzen. Er stellt dabei als wichtigste Symptome fest, daß bei 81% der untersuchten Kranken der Erreger im Harn nachweisbar sei, daß weiterhin der überwiegende Leukozytenbefund im Harnsediment, in dem Erythrozyten und Zylinder fehlen, bei geringgradiger Proteinurie zu finden sei. Besonders charakteristisch sei die frühzeitige Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit als Folge der Erkrankung des distalen Tubulus, wozu in fortgeschrittenen Fällen dann die Isosthenurie, die Dehydration, die Störung des Säure-Basen-Gleichgewichtes, die Azidose und als letztes die Urämie komme. Diese Befunde würden in dieser Gesetzmäßigkeit und Folge bei den anderen erwähnten Krankheiten nicht beobachtet.

Im Röntgenbild könne man schon bei der Nativaufnahme asymmetrische Veränderungen an den Nieren beobachten, zu denen sich bei der Kontrastdarstellung die Hypo- und Atonie geselle.

Ähnlich wie bei der Glomerulonephritis bilde sich bei etwa 59% der Kranken ein Hochdruck, wobei eine ein- oder doppelseitige Erkrankung vorliegen könne. Ein Umschlag in die maligne Form der Hypertonie wird bei der Pyelonephritis in 20% beobachtet, während diese Verschlimmerung bei der Hochdruckkrankheit nur in 10% zu finden sei.

Nach den Feststellungen des Verfassers wird an den internen Kliniken die Diagnose der Pyelonephritis in etwa 70% der Fälle nicht gestellt. Auch nach den Beobachtungen des Referenten wird die meist noch gebräuchliche Diagnose „Zystopyelitis" dem ernsten Bilde der Erkrankung nicht gerecht und verführt dazu, das Krankheitsbild, dessen Endstadium die pyelonephritische Schrumpfniere ist, nicht ernst genug zu nehmen. Durch rechtzeitiges Eingreifen läßt sich aber doch in manchen Fällen das Weiterschreiten des Prozesses aufhalten.

Prof. Dr. med. *Ferd. May*, München.

R. Kaiser: **Die hormonale Behandlung von Zyklusstörungen.** Ein Leitfaden für die Praxis, mit einem Vorwort von Prof. Dr. W. Bickenbach, 48 S., 38 Abb. und einem Anhang mit 10 Tabellen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1958. Preis: kart. DM 5,80.

Diese Abhandlung legt dar, welche guten Erfolge sich mit einer gezielten Ovarial- und Hypophysenvorderlappen-Hormon-Therapie erreichen lassen. Unerläßliche Vorbedingung hierfür ist allerdings die eingehende Kenntnis der Wirkungen dieser Stoffe sowie die genaue Diagnose der vorliegenden Störung. Jeder, der Zyklusstörungen hormonal behandeln will, muß über das Zusammenspiel von HVL und Steroidhormonen genau unterrichtet sein und muß die Grundlagen der Zyklusdiagnostik mittels Messung der sog. Basaltemperatur beherrschen. Diese Kenntnisse vermittelt die vorliegende Abhandlung in didaktisch geschickter Weise.

Die Bedeutung der sog. Hormonteste (Progesteronprobe, Oestrogenprobe, Oestrogen-Progesteron-Probe, Gonadotropinprobe) wird an Hand übersichtlicher Schemata erläutert. Die Therapie der einzelnen Zyklusstörungen wird an praktischen Beispielen knapp und anschaulich besprochen, vor allem die Therapie der primären und sekundären Amenorrhoe, des anovulatorischen Zyklus und des pathologischen ovulatorischen Zyklus. Tabellen mit den in Frage kommenden Handelspräparaten standardisierter Hormone vervollständigen das sehr empfehlenswerte Büchlein. Einige kleine Schönheitsfehler wären in einer neuen Auflage zu tilgen, z. B. ist Pregnandiol statt Pregnantriol (S. 14) zu schreiben, Cortison statt Cortisol (S. 15), Kapronat statt capronat (2. Tabelle).

Prof. Dr. med. *H. O. Kleine*, Ludwigshafen/Rh.

A. Schretzenmayr und H. Kaiser: **Almanach für die ärztliche Fortbildung 1957.** Unter Mitwirkung von C. E. Alken, Homburg/Saar; H. Begemann, Freiburg i. Br.; J. Böck, Wien; M. Bürger, Leipzig; K. Conrad, Homburg/Saar; P. Falk, Homburg/Saar; H. Fleischhacker, Wien; H. Franken, Saarbrücken; E. Hafter, Zürich; L. Heilmeyer, Freiburg i. Br.; F. O. Höring, Berlin; H. Jesserer, Wien; K. Klinke, Düsseldorf; K. Kolle, München; F. F. Niedner, Ulm; H.-F. v. Oldershausen, Berlin; H. Ruther, Augsburg; H. Sarre, Freiburg i. Br.; W. Schaich, Freiburg i. Br.; W. Schneider, Augsburg; F. Schopohl, Berlin; F. H. Schulz, Leipzig; F. E. Stieve, München; G. Stötter, Augsburg; A. Sylla, Cottbus; H. Thiele, Berlin; L. Weißbecker, Freiburg i. Br. 257 S., J. F. Lehmanns Verlag, München 1957. Preis: Gzln. DM 14,80.

Man kann das Rezept, nach dem A. Schretzenmayr und H. Kaiser ihren Almanach zusammenstellen, in die Worte zusammenfassen: „Für die Fortbildung ist das Beste gerade gut genug." Nach diesem Motto ist die Auswahl der namhaften Autoren erfolgt, die auf Grund ihrer persönlichen Erfahrung am Krankenbett jeweils zu besonders aktuellen Neuigkeiten ihres Fachgebietes kritisch Stellung nehmen. Mit der praxisnahen Einfühlungsgabe der Herausgeber, die sich aus zahlreichen Fortbildungsveranstaltungen und aus der persönlichen Abhörung aller Vorträge ergibt, sind nur solche Gebiete ausgewählt, auf welchen soeben etwas so herangereift ist, daß es der Praxis geboten werden kann und muß. Der Grad der Reife oder die Dringlichkeit der ordnenden Diskussion ist für die Auswahl entscheidend. Jeder einzelne Beitrag ist für den Arzt, der trotz seines guten Willens die Zeit nicht hat, sich mit ausführlicher Lektüre zu befassen, eine Kostbarkeit. Die Beruhigung, die ihm das leicht gemachte

Lesen verleiht, geht von dem Gefühl aus, daß ihm die neueste Situation nicht mehr fremd ist. Da das Wohlgelungene oft äußerlich leichter und einfacher erscheint, als es ist, verdient die schwer ermeßbare Leistung erwähnt zu werden, die in der Erfüllung der Grundkonzeption der Herausgeber liegt, die Beiträge „prägnant, übersichtlich und praxisnah" zu verfassen.

Prof. Dr. med. *Hanns Baur*, München.

Hildegard von Bingen: **Heilkunde. Das Buch von dem Grund und Wesen und der Heilung der Krankheiten.** Nach den Quellen übersetzt und erläutert von H. Schipperges. 332 S., Verlag Otto Müller, Salzburg 1957. Preis: Gzln. DM 19,50.

Eine didaktisch benutzbare Ausgabe der „Causae et curae" ist vorhanden. Eine interpretative Übersetzung fehlte. Unter den letzten Versuchen über *Hildegard von Bingen* sei die Dissertation von *H. L. Keller* (1933) über mittelrheinische Buchmalereien aus dem Hildegard-Kreise genannt, die zugleich als Ansatz zu einer Interpretation der Scivias dienen kann. Vf. bedient sich der dialektisch-kommentierenden Methode, erfaßt die geistige Gestalt „in seinem Quellgrund", in der eigenen „geistlichen Weltsicht", die noch in ihrer Bildhaftigkeit vor der Begriffswelt scholastischer Summae steht.

In solchem Sinne versteht er seine Arbeit der „Über-Setzung". „Die Worte wollen aufgenommen und mit aller vernunfthaften Fähigkeit gehört sein." Nüchternheit und Realitätssinn zeichnen das Werk Hildegards aus, für die dennoch der Mensch „selber sehr geheimnisvoll bleibt". Hier liegt ihr anthropologischer Ansatz. Hauptfrage ist dann „wer" ist der Mensch in seiner constitutio. Vf. gibt zunächst einen Abriß dieser Anthropologie als Weltschau und erörtert dann die Quellen textkritisch. Es kann nicht Aufgabe des Ref. sein, die Übersetzung philologisch zu beurteilen; den einzelnen Kapiteln sind gut und klar gelungene kurze Deutungsversuche beigegeben. Der Anmerkungsapparat kennzeichnet die Gesamtarbeit als ausgezeichnetes Zeugma von medizingeschichtlichem und philosophischem Wissen, zumal Vf. mit diesem Thema auf beiden zuständigen Klaviaturen Dissertationen verfertigt hat; in Sudhoff's Archiv hat er zusätzlich über ein unveröffentlichtes Fragment (Cod. Berol. Lat Qu 674) berichtet. Für den medizinhistorischen Textbestand bedeutet das Werk einen großen Gewinn.

Prof. Dr. med. *W. Leibbrand*, München.

KONGRESSE UND VEREINE

Bericht vom 44. Amerikanischen Chirurgen-Kongreß in Chicago

In der 2. Oktoberwoche kamen 11 000 amerikanische Chirurgen nach Chicago, um sich von den Professoren der namhaftesten medizinischen Forschungsstätten des Landes, wie Harward, Columbia, Mayo, Bailor und Chicago, mit den neuesten Errungenschaften auf ihrem Fachgebiet vertraut machen zu lassen.

Viele Farbfilme und das hier allgemein übliche System der öffentlichen Diskussion, wobei einige Experten auf dem Podium sitzen und dem Forum Fragen beantworten, gestalteten die trockene Wissenschaft besonders anregend. Allgemeine Freude löste auch die zwischendurch gegebene Mitteilung vom Stande eines Fußballspiels aus. Man ist nicht gekommen, sich zu langweilen!

An erster Stelle steht die **Operation am offenen Herzen,** und Prof. Walter Lillehei aus Minneapolis zeigt in einem Farbfilm die genauen Einzelheiten der Verankerung einer weichen Prothese aus Tefalon und Ivalon an Stelle des insuffizienten Flügels einer Mitralklappe, ohne dabei den Herzmuskel stillzulegen. Der Eingriff wurde bisher 33mal von ihm ausgeführt, wobei sechs Todesfälle zu verzeichnen waren. Die übrigen 27 Patienten aber zeigten eine wesentliche Besserung. Der gleiche Forscher berichtete auch über die erfolgreiche Anwendung eines **künstlichen Schrittmachers,** der über eine feine Elektrode, die sich sogar perkutan einführen läßt, dem Herzmuskel rhythmische Impulse zuführt, bis zu vier Wochen anwendbar sei und eine der Hauptkomplikationen bei Herzoperationen, nämlich die Rhythmusstörungen behebe.

In diesem Zusammenhang wurde auch der Erfolg von Prof. *Crawford* erwähnt, dem in Schweden erstmalig die Heilung einer Transposition der großen Gefäße am Herzen gelang.

Die Anwendung der **Herz-Lungen-Maschine** bei diesen Eingriffen und neuerdings auch bei weniger komplizierten Herz- und Gefäßoperationen nimmt einen wachsenden Umfang an, wogegen man die Vorteile der bei uns schon seit langem sehr beliebten Methode der Unterkühlung erst allmählich erkennt.

Als weiteres ergiebiges Neuland erscheint die chirurgische Behandlung der als Todesursache besonders in neuerer Zeit in den Vordergrund tretenden **Erkrankungen der Gefäßwände.** So wurde die „Claudicatio intermittens des Gehirns" von Prof. Crawford und DeBakey aus Texas hauptsächlich als Folge teilweiser Verschlüsse an der Teilungsstelle der A. Carotis und dem Abgang der A. Vertebralis von der A. Subclavia bezeichnet. Sie zeigten die Endarteriektomie dieser teilweise völlig undurchgängigen Gefäße in einem Farbfilm. Unter 67 Patienten mit unvollständigem Verschluß des Gefäßlumens konnten sie mit dieser Behandlung 90% bessern, was ihnen bei vollständigem Verschluß nur in 25% der Fälle gelang. Bei 60 weiteren Patienten mit Gefäßwanderkrankung legten sie eine künstliche Schlauchverbindung zwischen Aorta ascendens und A. Subclavia an und erreichten damit eine bessere Blutzufuhr zum Gehirn.

Allgemein wird bei diesen Operationen dem Kunstfaserschlauch der Vorzug gegenüber dem Gefäßtransplantat gegeben.

Kein Fortschritt ist an der **Kampffront gegen den Krebs** zu verzeichnen. Man glaubt aber durch die Anwendung wiederholter Wundspülungen mit 1%igem Chlorpactin und ähnlichen spezifischen Zellgiften bei Karzinomoperationen die Häufigkeit örtlicher Rezidive verringern zu können. Die gleichen Mittel werden auch für eine geschlossene Durchspülung von krebsbefallenen Körperregionen wie Gliedmaßen oder Unterleib verwendet, wobei Schläuche mit aufblasbaren Manschetten in die versorgende Vene und Arterie eingeführt werden und ein Separatkreislauf in dem zu behandelnden Gebiet geschaffen wird.

Der von einem der Forscher gebrauchte Spruch, „Du kannst fliegen, wenn du nur wirklich daran glaubst", aus dem Märchen von dem Jungen „Peter Pan" könnte für die ganze Tagung gelten.

Dr. med. *F. Hengge*, 250. Forest Av. Oak Park Ill, USA

Münchener Gynäkologische Gesellschaft

Sitzung am 7. Juli 1958

J. Breitner, München: **Das Stein-Leventhal-Syndrom.** Das 1935 beschriebene Syndrom umfaßt folgende Symptome:

1. Amenorrhoe, sekundär (selten primär) (Oligomenorrhoe, funktionelle Blutungen); 2. Sterilität; 3. Hirsutismus (leicht, ohne Virilisierung); 4. Doppelseitige, vergrößerte, polyzystische Ovarien.

Zum typischen Krankheitsbild gehörte ursprünglich die (meist sekundäre) Amenorrhoe. Später wurde der Symptomenkreis erweitert. Es kann auch eine Hypo- oder Oligomenorrhoe vorliegen und später wurde darauf hingewiesen, daß auch funktionelle Blutungen verschiedenster Art und sogar ein normaler Zyklus vorliegen können, sofern er anovulatorisch ist. Sterilität ist ein zweifelhaftes Symptom. Es kann natürlich nur bei verheirateten Patienten und zwar nach zweijähriger Ehe bei gesundem Ehemann, regelmäßigem Verkehr und Kinderwunsch verwertet werden. Hirsutismus ist meist leicht in Form von abnormer Behaarung meist des Gesichtes (Bartwuchs), der Mamma, Schultern und vor allem der Extremitäten. Häufig finden sich auch männliche Gesichtszüge. Nach neueren Literaturangaben zeigen aber nur 50% dieses Krankheitszeichen, es ist also keineswegs obligatorisch. Stimm- und Klitorisveränderungen sind in weniger als 50% der Fälle vorhanden. Die Diagnose stützt sich im wesentlichen auf Punkt 4: Und hier wiederum ist nicht der Tastbefund, sondern allein der histologische Befund entscheidend. Dieser kann aber nur durch die Laparotomie und Probeexzision aus den Ovarien festgestellt werden. Der Uterus ist meist klein und hypoplastisch. Die Ovarien haben etwa die Größe eines Golfballes. Andere Autoren geben eine Vergrößerung um das 3—5fache an. In jedem Fall sind die Veränderungen doppelseitig. Makroskopisch sind die Ovarien weißlich-grau, häufig zeigen sie leichte Erhebungen von darunterliegenden zystischen Tertiärfollikeln. Mikroskopisch zeigt sich allgemein eine Parenchymhypertrophie. Die Theca interna zeigt starke Proli-

feration. Im Parenchym finden sich epitheloidartige Zellen. Bei der Frage der Ätiologie liegen bis jetzt nur mehr oder weniger begründete Vermutungen vor. Zwei Ansichten stehen sich gegenüber:

1. Die Ovarien spielen nur eine sekundäre Rolle. Beweis dafür: Auch beim Cushing-Syndrom, beim adrenogenitalen Syndrom und beim weiblichen Pseudohermaphroditismus sowie bei manchen Hirntumoren werden ganz ähnliche Ovar-Veränderungen gefunden.
2. Die Ovarien spielen die entscheidende Rolle. Beweis: Die Keilresektion der Ovarien bessert das Krankheitsbild meist sehr wesentlich.

Die konservative Therapie besteht in der Verabreichung von Cortison (tgl. 50 mg über mehrere Monate). Die operative Therapie besteht in der Keilresektion bis tief in den Hilus ovariae, so daß dadurch das Ovar auf den normalen Umfang reduziert wird. Dieses Vorgehen entspricht der Vorstellung, daß die verdickte Albuginea die Ovulation verhindert und deshalb der größte Teil der Rinde entfernt werden soll. Die Heilungserfolge (also Zurückgehen des Hirsutismus, Gravidität) werden mit etwa $^3/_4$ der operierten Fälle als sehr hoch angegeben.

(Selbstbericht)

KLEINE MITTEILUNGEN

Epidemisches Auftreten einer exanthematischen Infektionskrankheit*)

Ende Juli dieses Jahres trat in Kiel gehäuft ein Exanthem auf, das zunächst an das Bild des Erythema exsudativum multiforme erinnerte. Die erste Mitteilung hierüber stammt von *C. G. Schirren* (Schleswig-Holst. Ärzteblatt, 1958/Heft 8). Das immer stärkere Anwachsen der Zahl der Erkrankungen ließ bald daran denken, daß die Krankheit durch ein infektiöses Agens (möglicherweise ein Virus) hervorgerufen wird.

Epidemiologie: Von Kiel ausgehend breitete sich dieses in seinem Erscheinungsbild neuartige Exanthem bald über viele Bezirke Norddeutschlands aus. Sehr zahlreiche Erkrankungen kamen im Raume Osnabrück-Münster (Beobachtungen von *P. Jordan*), in der Umgebung von Hannover *(Wohlrab)* und in Hamburg *(J. Kimmig)* vor. Insgesamt gesehen, schreitet die Epidemie von Norden nach Süden fort. Seit Ende letzter Woche wurden die ersten Fälle auch hier in München gesehen (der erste Fall in unserer Klinik wurde am 31. 10. 1958 beobachtet).

Soweit bis jetzt beurteilt werden kann, werden von dem Erythem mehr Angehörige des weiblichen als des männlichen Geschlechts befallen. Ganz überwiegend erkrankten junge Mädchen und Frauen zwischen 15 und 30 Jahren; seltener Kinder, doch auch hier mehr Mädchen als Jungen. Das Kleinkindesalter scheint, soweit dies schon jetzt ausgesagt werden kann, nicht betroffen zu sein. Familiäre Häufungen (Erkrankung von Geschwistern bzw. Mutter und Tochter) konnten wir feststellen. — Auf welchem Wege die Infektion verbreitet wird, kann noch nicht entschieden werden. Es ist jedoch möglich, daß der Eintrittsort des postulierten Virus die Schleimhaut der oberen Luftwege ist.

Klinisches Bild

a) **Exanthem:** Die Erkrankung beginnt plötzlich aus vollem Wohlbefinden. Zunächst bilden sich kleine rote Flecken aus, die allmählich bis etwa linsengroß werden, dann auch häufig leicht erhaben sind. Im ganzen handelt es sich also um ein makulo-papulöses Erythem. Später (oft schon nach 6—8 Stunden) werden die Flecken größer, zahlreicher und zeigen Neigung zur Konfluenz. Dort, wo sehr viele Effloreszenzen miteinander konfluiert sind, erhält das Exanthem eine urtikarielle Note (z. B. besonders gern im Bereich der Wangen und Oberarme).

b) **Enanthem:** Dieses bildet sich gleichzeitig mit dem Exanthem aus. Es erstreckt sich auf Wangenschleimhaut, weichen und harten Gaumen, mitunter auch auf Tonsillen, Zunge sowie Lippen. (In einigen Fällen sahen wir aphthöse Veränderungen der Gingiva.) Das Enanthem ist charakterisiert durch eine Vielzahl kleiner roter Flecken.

Verlauf: Eigentliche Prodromalerscheinungen fehlen. Erst mit dem Exanthem entstehen Abgeschlagenheit, mitunter Kopfschmerz, vor allem aber Juckreiz. Der Ausschlag beginnt in der Regel an Handrücken und Handtellern, aber auch im Gesicht. Die Effloreszenzen schießen dann oft in folgender Reihenfolge auf: Gesicht, Hals, Brust, Bauch, Rücken, Gesäß, Oberarme, Unterarme, Hände, Oberschenkel, Unterschenkel, Füße. Fieber und stärkere Allgemeinbeschwerden fehlen in der Mehrzahl der Fälle. — Hohe Temperaturen haben wir noch nicht beobachten können. Subfebrile Verläufe und Fieber bis zu 39° C kommen vor. Lymphknotenschwellungen fehlen durchwegs. Ernstere Komplikationen treten nach bisherigem Wissen gleichfalls nicht ein. Nach 4—5 Tagen beginnt das Exanthem allmählich abzublassen, und zwar in derselben Reihenfolge wie bei der Eruption.

*) Vorläufiger Bericht, auf Anforderung der Schriftltg.

Die Möglichkeit, daß klinisch inapparente Verläufe vorkommen, besteht. Unterschwellig ausgeprägte Exantheme sind mit Sicherheit beobachtet worden. — Die Mehrzahl der Erkrankten macht das Erythem ambulant durch. Arbeitsunfähigkeit liegt nur bei fieberhaftem Verlauf, stark ausgeprägtem Exanthem im Gesicht oder starkem Juckreiz vor. Nach etwa einer Woche ist die Krankheit in der Regel abgeheilt.

Therapie

Eine kausale Therapie ist bis jetzt nicht bekannt. Symptomatisch bewährte sich uns, wie auch *Schirren*, das Natriumsalicylat (z. B. verabfolgt mit folgender Dosis: 4×2 Tabl. à 0,5 pro die). Dieses Mittel wirkt als Adjuvans bei der Lokaltherapie (Linderung des Juckreizes, schnelleres Abblassen der Efflorenszenzen, besseres Allgemeinbefinden). Lokal empfiehlt sich die Anwendung einer 0,5%igen Vioform- oder 1%igen Tumenol-Schüttelmixtur (**Rp.:** Vioformi 0,5, Zinc. oxyd., Talc. ää 20,0, Glycerini, Aqu. dest. ää ad 100,0. — **Rp.:** Tumenol-Ammon. 1,0, Zinc. oxyd., Talc. ää 20,0 Glycerini, Aqu. dest. ää ad 100,0).

Ätiologie

Ob die Ursache der Krankheit eine Virusinfektion ist, steht noch nicht fest. Isolierungsversuche sind anderenorts und auch hier in München im Gange *(Nasemann, K. Munk, Poetschke)*. Im einzelnen handelt es sich bei letzteren um Züchtungen in Gewebskulturen (menschliches Amnion, Affennierenepithel, Hühnerherzfibroblasten, HeLa-Zellen), in Bruteiern, in Säuglingsmäusen und Kaninchen. Ausgangsmaterial für diese Untersuchungen bilden steril entnommenes Blut, Rachenspülwasser und Stuhl.

Ob eine sichere Abgrenzung des Exanthems vom Erythema exsudativum multiforme und vom Erythema infectiosum (Ringelröteln, Megalerythema epidemicum, „Fünfte Krankheit") möglich ist, bedarf noch genauer Klärung. Wahrscheinlicher ist eine Verwandtschaft des Erythems mit dem Exanthema subitum (Roseola infantum). Gedacht werden muß auch an eine Coxsackie-Virus-Infektion mit Exanthem oder an eine neue Krankheit (z. B. eine Virusinfektion sui generis).

Am 12. 11. 1958 veranstaltete die Univ.-Hautklinik Münster (Direktor: Prof. med. P. Jordan) ein Colloquium, auf dem Vorträge und eine Aussprache über die gegenwärtige „Erythema infectiosum-Epidemie" in Westfalen stattfanden.

Prof. Dr. med. *A. Marchionini*, Direktor der Univ.-Hautklinik, und Priv.-Doz. Dr. med. *Th. Nasemann*, München 15, Frauenlobstr. 9

Tagesgeschichtliche Notizen

— Der Nobelpreis für Medizin wurde zur Hälfte dem Prof. Gg. Wells Beadle am Kerckhoff-Laboratorium für Biologie in Pasadena und dem Prof. Edw. Lawrie Tatum vom Rockefeller-Institut in New York und zur anderen Hälfte an Prof. Joshua Lederberg von der Universität Wisconsin verliehen. Die beiden ersteren riefen durch Röntgenbestrahlung von Schimmelpilzen Mutationen hervor, die zu neuen Arten führten, und studierten die Grundprozesse des Aufbaus der pflanzlichen und tierischen Zellen. Lederberg arbeitete teils mit jenen zusammen, teils allein ebenfalls an den Genen und gelangte zu neuartigen Vererbungsgesetzen.

— Das Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose hat ein „Zweites Merkblatt zur Resistenzbestimmung von Tuberkelbakterien gegenüber Tuberkulostatika" veröffentlicht, das vom Arbeitsausschuß für Chemotherapie bearbeitet worden ist, ferner eine „Empfehlung über

die Absonderung Ansteckendtuberkulöser", herausgegeben vom Arbeitsausschuß für Tuberkulosefürsorge, und eine „Empfehlung für INH-Anwendung bei Kindern und Jugendlichen", bearbeitet vom Arbeitsausschuß für Kindertuberkulose. Anfragen an das Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose, Augsburg, Schießgrabenstraße 24/II.

— Eine zunehmende Gefahr für das Familienleben, aber auch für die Gesundheit der heranwachsenden Jugend, bildet die Ferienarbeit zum Gelderwerb. 70—80% der 16—18j. Oberschüler, zur Hälfte Kinder begüterter Eltern, suchen Arbeit in gutbezahlten Stellen, z. B. in Baugewerbe und Metallindustrie, um sich Mopeds, Photoapparate, Fernsehgeräte etz. kaufen zu können. Selbst für Weihnachten, Ostern und Pfingsten ziehen sie es vor, Arbeit zu suchen, statt „zu Hause herumzusitzen". Leider unterstützen die Eltern zumeist diese Verirrung.

— In Anerkennung der besonders schwierigen Lage, in der sich die Städte hinsichtl. der Schaffung von Kinderspielplätzen und der Sicherung der dazu benötigten Freiflächen befinden, hat die Landesregierung Schleswig-Holsteins unter dem Titel „Förderung der Anlage von Kinderspielplätzen insbes. durch Planungsmaßnahmen" einen Erlaß herausgegeben, der beispielgebend ist. In dem Erlaß wird gefordert, daß die Gemeinden in ihren Aufbauplänen durch eine zweckentsprechende Planung die erforderlichen Flächen für Kinderspielplätze sichern sollen. Begründet wird diese Maßnahme mit dem schnellen baulichen Wachstum der Städte, mit der Gefährdung der spielenden Kinder durch den ständig wachsenden Verkehr und mit der Beeinträchtigung spielender Kinder durch den Lärm. Besonders bemerkenswert ist die Anregung, den Kindern auf den Spielplätzen nicht lediglich Unterhaltung zu bieten, sondern sie zu eigenem, schöpferischem Spiel anzuregen. Wörtlich heißt es: „Unfertiges Spielmaterial ist vor perfekten Spielgeräten zu bevorzugen. In dieser Hinsicht können beispielsweise die sogenannten ‚Robinson'-Spielplätze als Vorbild dienen." Damit wird in diesem Erlaß den modernen Erkenntnissen über die Gestaltung von Kinderspielplätzen Rechnung getragen. Abschließend wird in dem Erlaß darauf hingewiesen, daß in Zukunft städtebauliche Pläne nur genehmigt werden, wenn sie den in ihm aufgestellten Forderungen entsprechen.

— Am 21. Okt. 1958 fand in der Medizinischen Akademie Posen eine Festsitzung zu Ehren Robert Kochs statt. Dort sprach u. a. als deutscher Teilnehmer Prof. Dr. Oesterle vom Hygiene-Institut der Humboldt-Universität in Berlin. Zahlreiche Kollegen aus Polen, wie auch Studenten waren anwesend. Der polnische Gesundheitsminister, wie der Staatssekretär für Gesundheitswesen der DDR nahmen an der Feier teil. — Am 22. Okt. fuhr man nach Wollstein, um dort die unmittelbare Eröffnung eines „Robert-Koch-Museums" zu erleben. Das Haus, in dem Robert Koch seinerzeit als Kreisarzt gewohnt hatte, war vollkommen renoviert worden. In seinen unteren Räumen wurde eine kleine Gedenkstätte mit sehr viel Liebe eingerichtet. Die obere Etage soll in Zukunft die traditionelle Wohnung für den jeweiligen Kreisarzt werden. Ein ehemaliges Blindenheim im hinteren Teil des Komplexes ist heute Beratungsstelle für Mütter und Säuglinge und Impfstelle für BCG-Impfung. Die kleine Stadt Wollstein hat durch den Krieg baulich nicht gelitten; es nahmen sehr viele Einwohner an der Feier und an der Enthüllung der Gedenktafel am Hause teil. Die Schulen kamen geschlossen. — Auch in Rackwitz, dem kleinen Nachbarort, in dem Robert Koch zwei Jahre lebte, soll an seinem früheren Wohnhaus eine Gedenktafel enthüllt werden.

— In diesen Tagen zeigt die Beckman Instruments GmbH die Fertigstellung ihres 1000. Spektralfotometers Modell DU aus deutscher Fertigung an. In den Anfängen der deutschen Beckman Instruments bestand nur ein Montagebetrieb mit Vertriebsorganisation — heute wird ein wachsender Anteil der gesamten Beckman-Produktion im Münchener Werk hergestellt. Das Spektralfotometer Modell DU ist das berühmteste Gerät aus der Serie der Beckman Spektralfotometer und gilt in seiner weltweiten Verbreitung als Standardgerät der Spektralanalyse.

— Rundfunk: Sender Freies Berlin, Wissenschaftliches Studio, 26. 11. 1958, 23.15 Uhr: Priv.-Doz. Dr. G. Jentschura, Heidelberg: Wie kommt es zu Haltungsschwächen? — 3. 12. 1958, 23.15 Uhr: Prof. Dr. H.-O. Kleine, Ludwigshafen: Ernährung und Gesundheit. — 10. 12. 1958, 23.15 Uhr: Prof. Dr. W. Pfannenstiel, Marburg/Lahn: Zivilisation und Gesundheit. — 17. 12. 1958, 23.15 Uhr: Prof. Dr. H. Herxheimer: Arzneimittel-Mißbrauch. RIAS-Funkuniversität, 9. 12. 1958, RIAS I 23.05, RIAS II 22.30 Uhr: Prof. Dr. G. Joppich, Göttingen: Zur Problematik gegenwärtiger Ganzheits- und Abschirmungspädagogik in der heutigen Grundschule. Österreichischer Rundfunk, 1. Programm, 25. 11. 1958, 8.45 Uhr: Der Hausarzt. Warum habe ich Magenschmerzen? Es spricht Med.-Rat Dr. Franz Halla.

— Das homöopathische Herbstseminar in Bad Nauheim findet vom 1. bis 6. Dezember 1958 unter Leitung von Dr. med. W. Münch statt und bringt u. a. Geschichte sowie Grundlagen der Homöopathie; die homöopath. Pharmazie; Arzneimittelbilder; Konstitutions- und Arzneitypen; Differentialdiagnose sowie Therapie; schließlich die Grenzen der Homöopathie. Auskunft durch Dr. W. Münch, Bad Nauheim, Kurstr. 21.

— Drei Studienkurse über „Sicherung des modernen Straßenverkehrs" werden in Köln vom 10. bis 12. Dezember 1958 (in der Industrie- und Handelskammer), in Essen vom 17. bis 19. Dezember 1958 (im Haus der Technik) und in Hamm vom 7. bis 9. Januar 1959 (im Kurhaus) abgehalten. Kursdauer je 3 Tage, wobei einleitend Probleme der Verkehrsorganisation und der Verkehrsgesetzgebung erörtert werden; am dritten Kurstag werden Fragen des Rettungsdienstes und Krankentransports sowie der Verkehrspsychologie behandelt. — Anmeldung und Auskunft: Sekretariat der Arbeits- und Forschungsgemeinschaft für Stadtverkehr und Verkehrssicherheit, Köln-Lindenthal, Universitätsstr. 22, Tel.: 41 77 22.

Geburtstag: 75.: Prof. Dr. Karl Thomas, em. Direktor der Medizinischen Forschungsanstalt der Max-Planck-Gesellschaft in Göttingen und em. o. Prof. für Physiologische Chemie der Univ. Erlangen, am 28. November 1958. Prof. Thomas arbeitet nach seiner Emeritierung weiter als Leiter der Arbeitsgemeinschaft Silikoseforschung in der Med. Forschungsanstalt der Max-Planck-Gesellschaft in Göttingen.

— Die Vereinigung der Fachärzte für Innere Medizin Bayerns e.V. hat Herrn Professor Dr. Hugo Kämmerer anläßlich seines 80. Geburtstages in der gemeinsamen Sitzung mit dem Ärztlichen Verein e.V. am 2. Oktober 1958 zum Ehrenmitglied ernannt. Bei dieser Gelegenheit wurden sein Interesse für die Belange des internen Fachgebietes, seine gute Zusammenarbeit mit den praktischen Ärzten und den Internisten sowie seine wissenschaftlichen Leistungen auf dem Gebiet der Allergie besonders gewürdigt.

— Dem Geheimrat Dr. med. Th. Struppler in München wurde das Verdienstkreuz I. Klasse des Verdienstordens der Bundesrepublik verliehen.

Hochschulnachrichten: Bonn: Prof. Dr. Emil Zurhelle, Aachen, zuletzt o. Prof. für Dermatologie in Groningen, wurde die Rechtsstellung eines entpflichteten o. Prof. an der Medizinischen Fak. zuerkannt.

Gießen: Dr. med. Friedrich Koch, Oberarzt der Univ.-Kinderklinik, wurde mit der Verwaltung des Lehrstuhls für Kinderheilkunde und mit der kommissarischen Leitung der Univ.-Kinderklinik beauftragt.

München. Prof. Dr. A. Marchionini (Direktor der Dermatolog. Klinik) wurde vom Pariser Stadtrat die Bronze-Medaille der Stadt Paris verliehen.

Würzburg: Prof. Dr. Karl Burger, Direktor der Univ.-Frauenklinik, wurde von der Türkischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Istanbul zum Ehrenmitglied gewählt. div.

Todesfall: Reg.-Rat a. D. Dr. phil. Wilhelm von Brehmer, ehem. Abt.-Vorsteher an der Biolog. Reichsanstalt Berlin-Dahlem, ist, 76jährig, in Kassel gestorben. Er trat Anfang der 30er Jahre mit der sehr umstrittenen Theorie hervor, daß maligne Blut- und Geschwulstkrankheiten durch einen Parasiten (Siphonospora polymorpha v. Br.) verursacht würden.

Berichtigung: Im Schlußwort der Rundfrage über die Bekämpfung des Staphylokokken-Hospitalismus in Nr. 44 muß es S. 1688, re. Sp., 3. Abs. v. o., in dem Satze: „Weiter wurde in der Allgemeinchirurgie bisher nur in 1,3% eine Resistenz gegenüber Tetracyclin-Oleandomycin festgestellt" richtig heißen: ... nur in **0,97%**.

Bezugsbedingungen: Halbjährlich **DM 15.20**, für Studenten und nicht vollbezahlte Ärzte **DM 10.80**, jeweils zuzügl. Postgebühren. Preis des Einzelheftes **DM 1.20.** Bezugspreis für **Österreich:** Halbjährlich **S. 92.— einschließlich** Postgebühren. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um ½ Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis zum 15. des letzten Monats eines Halbjahres erfolgt. Jede Woche erscheint ein Heft. Jegliche Wiedergabe von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, Mikroverfahren usw. nur mit Genehmigung des Verlages. Verantwortlich für die Schriftleitung: Dr. Hans Spatz und Doz. Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastraße 1, Tel. 57 02 24. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstraße 13, Tel. 89 60 96. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26/28, Tel. 53 00 79. Postscheckkonten: München 129 und Bern III 195 48; Postsparkassenkonto: Wien 109 305; Bankkonto: Bayerische Vereinsbank München 408 264. Druck: Münchner Buchgewerbehaus GmbH, München 13, Schellingstraße 39—41.

/1958

Uhr:
unk-
r. G.
heits-
ster-
Haus-
: Dr.

B a d
von
rund-
ittel-
owie
durch

m o -
. bis
s e n
m m
je 3
d der
erden
Ver-
ekre-
r und
77 22.

Me-
Göt-
ngen,
meri-
hung
Göt-

s e.V.
). Ge-
erein
dieser
ernen
rzten
n auf

wurde
repu-

e l l e ,
e die
schen

inder-
rheil-
klinik

Der-
le der

Univ.-
näko-
div.

m e r ,
m, ist,
it der
wulst-
v. Br.)

pfung
e. Sp.,
rurgie
domy-

Robuges
over. –

gspreis
letzten
sw. nur
wortlich
r. 26/28,
ünchner